



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SPRING 1 mg comprimate filmate
SPRING 2 mg comprimate filmate
SPRING 3 mg comprimate filmate
SPRING 4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

SPRING 1 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 1mg.
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 117,8 mg
SPRING 2 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 2 mg.
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 116,8 mg și Galben amurg(E 110)
SPRING 3 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 3 mg.
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 115,8 mg
SPRING 4 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 4 mg.
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 114,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

SPRING 1 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale de culoare albă, cu dimensiunea de aproximativ 11 x 5,5 mm, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe.

SPRING 2 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale de culoare portocalie, cu dimensiunea de aproximativ 11 x 5,5 mm, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe.

SPRING 3 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale de culoare galbenă, cu dimensiunea de aproximativ 11 x 5,5 mm, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe.

SPRING 4 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale de culoare verde, cu dimensiunea de aproximativ 11 x 5,5 mm, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe.



4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SPRING este indicat în tratamentul schizofreniei.

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

SPRING 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 abordări nefarmacologice și unde există riscul de violență și autoagresivitate.

SPRING este indicat 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

Schizofrenia

Adulți

SPRING poate fi administrat 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 adecvată 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 datelor privind eficacitatea.

Episoadele maniacale în boala bipolară

Adulți

SPRING trebuie administrat 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 SPRING 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.

Agresivitatea 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.

SPRING nu trebuie folosit 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 subiecți 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 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, 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 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.

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

SPRING nu este recomandat 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.



SPRING trebuie folosit cu precauție la aceste grupuri de pacienți.

Mod de administrare

SPRING este destinat utilizării orale. Alimentele nu afectează absorbția SPRING.

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 SPRING. De asemenea, când se consideră adecvat din punct de vedere medical, trecerea pacienților de la un antipsihotic cu eliberare lentă la terapia cu SPRING poate fi făcută înlocuind următoarea injecție programată. Trebuie reevaluată periodic necesitatea continuării medicației antipsihotice existente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la risperidonă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți vârstnici cu demență

Mortalitatea generală

Pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice au o mortalitate crescută în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate efectuate asupra antipsihoticelor atipice, inclusiv SPRING. În studiile placebo-controlate privind SPRING efectuate la acest grup de pacienți, incidența mortalității a fost de 4,0% pentru pacienții tratați cu SPRING în comparație 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).

Folosirea concomitentă cu furosemid

În studiile controlate cu placebo privind SPRING 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) în comparație 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. Folosirea concomitentă a risperidonei cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice folosite în doze mici) nu a fost asociată cu descoperiri asemănătoare.

Nu a fost identificat niciun mecanism fiziopatologic pentru a explica această descoperire și nu s-a observat un model consecvent pentru cauza decesului. Totuși, medicamentul trebuie folosit cu precauție 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 folosi. 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 SPRING în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (intervalul de vârstă cuprins între 73 și 97 de ani, cu o medie de 85 de ani). Datele adunate din 6 studii controlate cu placebo efectuate predominant 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 cărora li s-a administrat placebo. Riscul relativ (intervalul de încredere 95%) a fost de 2,96 (1,34; 7,50). Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice sau alte categorii de pacienți. SPRING trebuie folosit cu precauție 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 SPRING 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.

SPRING trebuie folosit 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 regulat, ca și necesitatea continuării tratamentului.

Hipotensiunea arterială ortostatică

Datorită 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 utilizării concomitente a risperidonei și a tratamentului antihipertensiv. SPRING trebuie folosit 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 să se ia în considerare o reducere a dozei.

Diskinezia tardivă/simptomele extrapiramidale (DT/SEP)

Medicamentele cu proprietăți antagonice asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea diskineziei tardive caracterizată prin mișcări involuntare ritmice, mai ales ale limbii și feței. Declanșarea simptomelor extrapiramidale este un factor de risc al diskineziei tardive. Dacă apar semne sau simptome ale diskineziei tardive trebuie avută în vedere întreruperea terapiei cu antipsihotice.

Sindromul neuroleptic malign (SNM)

În timpul tratamentului cu antipsihotice s-a raportat apariția sindromului neuroleptic malign, caracterizat prin hipotermie, rigiditate musculară, instabilitate neurovegetativă, alterarea conștienței și concentrații plasmatiche crescute ale creatin-fosfokinazei. Semne suplimentare includ mioglobinuria (rabdmioliza) și insuficiență renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a SPRING.



Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să aprecieze raportul risc/beneficiu când prescriu antipsihotice, inclusiv SPRING pacienților cu boală Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DCL). Boala Parkinson se poate agrava în cazul tratamentului cu risperidonă. Ambele grupuri pot cunoaște un risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice; acești pacienți fiind excluși din studiile clinice. Manifestarea acestei sensibilități crescute poate include confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, precum și simptome extrapiramidale.

Hiperglicemia

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

Hiperprolactinemia

Studiile efectuate pe culturi de țesuturi sugerează că prin intermediul prolactinei la om poate fi stimulată creșterea celulelor tumorale la sân. Deși până acum, în studiile clinice și epidemiologice nu a fost demonstrată nici o asociere netă cu administrarea de antipsihotice, se recomandă precauție în cazul utilizării la pacienții cu antecedente medicale relevante. SPRING trebuie folosit 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 ulterior punerii pe piață. Ca în cazul altor antipsihotice, se recomandă precauție atunci când risperidona este prescrisă pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, bradicardie sau tulburări electrolitice (hipocalemia, hipomagneziemia), întrucât poate crește riscul de efecte aritmogene, și în cazul folosirii concomitente a unor medicamente cunoscute pentru efectul lor de prelungire a intervalului QT.

Convulsii

SPRING trebuie folosit cu precauție la pacienții cu antecedente de convulsii sau cu alte afecțiuni care pot coborî teoretic pragul convulsiv.

Priapism

Priapismul poate apărea în timpul tratamentului cu SPRING 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 de SPRING pacienților care au stări ce ar putea contribui la creșterea temperaturii centrale a corpului, precum exerciții fizice susținute, expunerea la temperaturi extreme, tratament concomitent cu acțiune anticolinergică sau posibilitate de deshidratare.

Copii și adolescenți

Înainte de a se prescrie risperidonă unui copil sau adolescent cu tulburări de comportament, acesta trebuie evaluat 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 greutatei corporale și a indicelui de masă corporală (IMC). În studiile deschise pe termen lung, schimbările de înălțime se încadrau 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, greutatei, maturizării sexuale, monitorizarea menstruației și alte efecte potențiale legate de prolactină.

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

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.

Conține galben amurg (E110). Poate provoca reacții alergice. (atenționarea este valabilă numai în cazul SPRING 2 mg, comprimate filmate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Similar altor antipsihotice, se recomandă precauție în prescrierea risperidonei împreună cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, de exemplu, antiaritmice de clasa Ia (de exemplu chinidina, disopiramida, procainamida), antiaritmice de clasa III (de exemplu, amiodarona, sotalolul), antidepresive triciclice (adică amitriptilina), antidepresive tetraciclice (adică maprotilina), unele antihistaminice, alte antipsihotice, unele antimalarice (adică derivați de chinină și meflochina) și cu medicamente care determină dezechilibru electrolitic (hipocalcemie, hipomagnezieemie), bradicardie sau cele care inhibă metabolizarea hepatică a risperidonei. Aceasta listă indică anumite medicamente, dar nu este exhaustivă.

Posibilitatea ca SPRING să afecteze alte medicamente

Risperidona trebuie folosită cu precauție în asociere cu alte substanțe active la nivel nervos central, în special cu alcoolul etilic, opiaceele, antihistaminicele și benzodiazepinele, datorită riscului crescut de sedare.

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

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

SPRING nu prezintă un efect relevant clinic asupra farmacocineticii litiului, valproatului, digoxinei sau topiramatului.

Potențialul ca alte medicamente să afecteze SPRING

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 enzimatic asupra CYP 3A4 hepatice, precum și asupra glicoproteinei P. Atunci când carbamazepina sau alți inductori ai enzimelor hepatice CYP 3A4 /glicoproteina P (P-gp) sunt introduși sau excluși din tratament, medicul trebuie să reevalueze dozajul SPRING.

Fluoxetina și paroxetina, inhibitori ai CYP 2D6, cresc concentrația plasmatică a risperidonei, dar mai puțin în ceea ce privește fracțiunea activă antipsihotică. Se estimează că alți inhibitori ai CYP 2D6, cum este chinidina, pot să afecteze concentrațiile plasmatice ale risperidonei într-un mod similar. Când administrarea concomitentă a fluoxetinei sau paroxetinei este inițiată sau întreruptă, medicul trebuie să reevalueze dozajul SPRING.

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

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

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

Folosirea asociată de psihostimulante (de exemplu metilfenidat) și SPRING la copii și adolescenți nu a alterat farmacocinetica și eficacitatea SPRING.

Vezi pct. 4.4 cu privire la mortalitatea crescută la pacienții vârstnici cu demență cărora li se administrează concomitent furosemid.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a SPRING oral cu paliperidonă, deoarece paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și asocierea acestora poate duce la expunerea sumată la fracțiunea activă antipsihotică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea risperidonei la femeile gravide. Conform datelor ulterioare punerii 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.

Risperidona nu s-a dovedit teratogenă în studiile la animale, dar s-au descoperit alte tipuri de toxicitate asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, SPRING nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Dacă în timpul sarcinii este necesară întreruperea tratamentului, aceasta nu trebuie făcută brusc.

Alăptarea

În studiile 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 laptele matern în cantități mici. Nu există date disponibile în legătură cu reacțiile adverse în cazul alăptării nou-născuților. De aceea, trebuie evaluat avantajul alăptării comparativ cu riscurile potențiale pentru copil.



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

SPRING are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje datorită efectelor potențiale vizuale 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 produs.

4.8 Reacții adverse

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

Mai jos se prezintă toate RAM care s-au raportat în studiile clinice și cele ulterioare punerii 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:

Aparate și sisteme	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 $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		Creșterea valorilor prolactinei sangvine ^a , Creștere în greutate	Prelungirea QT pe electrocardiogramă, trasee electrocardiografice anormale, creșterea glicemiei, creșterea valorilor serice ale transaminazelor, scăderea numărului leucocitelor, creșterea temperaturii corpului, creșterea numărului eozinofilelor, scăderea valorilor hemoglobinei, creșterea valorilor creatin-fosfokinazei sangvine	Scăderea temperaturii corporale	

Aparate și sisteme	Foarte Frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace		Tahicardie	Bloc atrioventricular, bloc de ramură, fibrilație atrială, bradicardie sinusală, palpitații		
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, trombocitopenie	Granulocitopenie	Agranulocitoză
Tulburări ale sistemului nervos	Parkinsonism ^b , cefalee	Acatisie ^b , amețeală, tremor ^b , distonie ^b , somnolență, sedare, letargie, diskinezie ^b	Lipsa de răspuns la stimuli, pierderea conștienței, sincopă, scăderea conștienței, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, dizartrie, tulburări ale atenției, hipersomnie, amețeală posturală, tulburări de echilibru, diskinezie tardivă, tulburări de vorbire, coordonare anormală, hipoestezie	Sindrom neuroleptic malign, comă diabetică, tulburări vasculare cerebrale, ischemie cerebrală, tulburări motorii	
Tulburări oculare		Vedere încețoșată	Conjunctivită, hiperemie oculară, secreții oculare, tumefiere la nivel ocular, uscăciunea ochilor, creșterea lacrimației, fotofobie	Acuitate vizuală redusă, oculogirație, glaucom	
Tulburări acustice și vestibulare			Otalgie, tinitus		



Aparate și sisteme	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 $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, durere faringolaringiană	Wheezing, pneumonie de aspirație, congestie pulmonară, tulburări respiratorii, raluri, congestie de tract respirator, disfonie	Sindromul de apnee în somn, hiperventilație	
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături, diaree, constipație, greață, dureri abdominale, dispepsie, xerostomie, disconfort gastric	Disfagie, gastrită, incontinență fecală, fecalom	Obstrucție intestinală, pancreatită, umflarea buzelor, cheilită	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Enuresis	Disurie, incontinență urinară, polakiurie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, eritem	Edem angioneurotic, leziuni cutanate, prurit, acnee, modificări de culoare ale pielii, alopecie, dermatită seboreică, uscăciunea pielii, hiperkeratoză	Mătreață	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie, dorsalgii, dureri la nivelul extremităților	Slăbiciune musculară, mialgie, cervicalgii, artrită, postură anormală, rigiditatea articulațiilor, dureri toracice musculo-scheletice	Rabdomioliză	
Tulburări metabolice și de nutriție		Creșterea apetitului alimentar, apetit alimentar scăzut	Anorexie, polidipsie	Cetoacidoză diabetică	Intoxicație cu apă



Aparate și sisteme	Foarte Frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Pneumonie, gripă, bronșită, infecții ale tractului respirator superior, infecție de tract urinar	Sinuzită, infecție virală, infecții otice, amigdalită, celulită, otită medie, infecții oculare, infecție localizată, acarodermatită, infecții ale tractului respirator, cistită, onicomicoză	Otită medie cronică	
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, fatigabilitate, edem periferic, astenia, dureri toracice	Edem facial, tulburări ale mersului, senzație de anormalitate, letargie, sindrom pseudo-gripal, sete, disconfort toracic, frisoane	Edem generalizat, hipotermie, sindrom de întrerupere, senzație de răceală periferică	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Hipersensibilitate la substanța activă	Șoc anafilactic
Tulburări hepatobiliare				Icter	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Amenoree, disfuncții sexuale, disfuncții erectile, tulburări de ejaculare, galactoree, ginecomastie, tulburări menstruale, secreții vaginale		Priapism
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate, agitație, tulburări ale somnului	Stare de confuzie, manie, libidou scăzut, apatie, nervozitate	Anorgasmie, aplatizare afectivă	





a. Hiperprolactinemia poate în unele cazuri să conducă la ginecomastie, tulburări menstruale, amenoree, galactoree.

b. Pot apărea tulburări extrapiramidale: parkinsonism (hipersecreție salivară, rigiditate musculară, scheletică, parkinsonism, salivat în exces, rigiditate intermitentă, bradikinezie, hipokinezie, facies în mască, contracție musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian, și reflex glabellar anormal), acatisie (acatisie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, diskinezie (diskinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie. Distonia include distonie, spasme musculare, hipertonie, torticolis, contracții musculare involutare, contracturi musculare, blefarospasm, oculogirație, paralizia limbii, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurostotonus, spasmul limbii și trismus. Tremorul include tremor și tremor parkinsonian. Trebuie să se remarce faptul că este inclus un spectru mai larg de simptome care nu au în mod necesar origine extrapiramidală.

Efecte de clasă

Similar altor antipsihotice, după punerea pe piață, pentru risperidonă s-au 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 vârfulor.

Creșterea în greutate

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

La grupul de pacienți copii și adolescenți cu tulburări de comportament și alte tulburări de comportament disruptive, în studiile pe termen lung, greutatea corporală a crescut cu o medie de 7,3 kg după 12 luni de tratament. Creșterea estimată a greutateii corporale la copiii cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani este de 3 până la 5 kg pe an. Între vârstele 12-16 ani, această magnitudine 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

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

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, algiile abdominale, amețeală, tuse, febră, tremor, diaree și enurezis.



4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele raportate au fost cele rezultate din exagerarea 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 vârfulor a fost raportată în cazul unui supradozaj asociat de SPRING oral și paroxetină.

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

Tratament

Stabiliți și mențineți căile aeriene permeabile și asigurați o oxigenare și ventilare adecvate. 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 o monitorizare electrocardiografică continuă pentru a diagnostica în timp util orice aritmie posibilă.

Nu se cunoaște nici un antidot specific pentru SPRING. 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 simpatomimetice. În cazul simptomelor extrapiramidale grave, trebuie administrată medicație anticolinergică. Supravegherea medicală permanentă și monitorizarea trebuie să continue până la îmbunătățirea stării pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX08

Mecanismul de acțiune

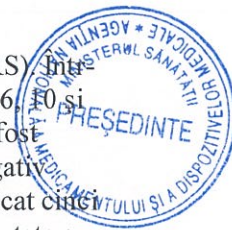
Risperidona este un antagonist monoaminergic selectiv cu proprietăți unice. Are o mare afinitate cu receptorii serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. Risperidona se leagă, de asemenea, la nivelul receptorilor alfa₁-adrenergici și, cu afinitate mai mică, la nivelul receptorilor H₁-histaminergici și alpha₂-adrenergici. Risperidona nu are afinitate pentru receptorii colinergici. Deși risperidona este un antagonist D₂ puternic, care se consideră că îmbunătățește simptomele pozitive ale schizofreniei, ea determină în măsură mai mică deprimarea activităților motorii și inducerea catalepsiei decât antipsihoticele clasice.

Antagonismul central echilibrat serotoninergic și dopaminergic poate reduce incidența reacțiilor adverse extrapiramidale și extinde activitatea terapeutică la simptomele negative și afective ale schizofreniei.

Efectele farmacodinamice

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 agresiunii 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 gravitatea 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)

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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbția

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-hidroxirisperidonei este atinsă în 4-5 zile de administrare a dozei.

Distribuția

Risperidona se distribuie rapid. Volumul distribuției este de 1-2 l/kg. În plasmă, risperidona este legată de albumină și alfa₁-acid glicoproteină. Legătura risperidonei de proteinele plasmatică este de 90%; cea a metabolitului activ, 9-hidroxi-risperidonă, este de 77%.

Biotransformarea și eliminarea

Risperidona este metabolizată de CYP 2D6 în 9-hidroxi-risperidonă, care are o activitate farmacologică similară cu 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-hidroxirisperidonă decât metabolizatorii lenți, farmacocinetica risperidonei și a 9-hidroxi-risperidonei asociate (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 clinic relevantă nu inhibă substanțial biotransformarea medicamentelor metabolizate 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 administrarea orală

a risperidonei, 70% din doză se excretă în urină și 14% în fecale. În urină, risperidona plus 9-hidroxisperidona reprezintă 35-45% din doza administrată oral. Restul reprezintă 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.



Linearitatea

Concentrațiile plasmatice ale risperidonei sunt proporționale cu dozele în intervalul terapeutic de dozaj.

Vârstnicii, insuficiența hepatică și renală

Un studiu de farmacocinetică cu doză unică de risperidonă la vârstnici a arătat în medie concentrații plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice 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.

Genul, rasa și fumatul

O analiză farmacocinetică populațională nu a relevat nici un efect evident al genului, rasei și fumatului asupra farmacocineticii risperidonei sau a fracțiunii antipsihotice active.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate subcronică, în care a fost inițiată administrarea la câini și șobolani imaturi sexual, au fost prezente efecte dependente de doză în tractul genital masculin și feminin și la nivelul glandelor mamare.

Aceste efecte erau legate de nivelurile crescute de prolactină serică, rezultate din acțiunea blocantă a risperidonei la nivelul receptorului dopaminergic D2. 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 studiile de reproducere la șobolan cu risperidonă au fost observate reacții adverse asupra comportamentului de împerechere al părinților și asupra greutății 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 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 puse în legătură cu antagonismul prelungit asupra receptorilor dopaminergici D2 și cu hiperprolactinemia. Nu se cunoaște relevanța acestor descoperiri legate de tumori la rozătoare în ceea ce privește riscul la om. *In vitro* și *in vivo*, modelele animale arată că dozele mari de risperidonă pot determina prelungirea intervalului QT, care a fost asociată cu o creștere teoretică a riscurilor de torsadă a vârfurilor la pacienți.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților



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

Nucleu:

Lactoză monohidrat,
Amidon de porumb,
Celuloză microcristalină,
Hipromeloză 2910 15 mPa.s
Stearat de magneziu,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Laurilsulfat de sodiu,

Film de acoperire:

Opadry White 02H28525 care conține:

Hipromeloză 2910 5 cP
Dioxid de titan (E 171)
Propilenglicol
Talc.

SPRING 2 mg comprimate filmate

Film:

Opadry Orange 02H23363 care conține:

Hipromeloză 2910 5 cP
Dioxid de titan (E 171)
Propilenglicol
Talc.
Galben amurg (E 110)

SPRING 3 mg comprimate filmate

Film de acoperire:

Opadry Yellow 02H22051 care conține

Hipromeloză 2910 5 cP
Dioxid de titan (E 171)
Propilenglicol
Talc
Galben de chinolină (E 104)

SPRING 4 mg comprimate filmate

Film de acoperire:

Opadry Green 02H21429 care conține

Hipromeloză 2910 5 cP
Dioxid de titan (E 171)
Propilenglicol
Talc
Galben de chinolină (E 104)
Indigotină (E 132)

6.2 Incompatibilități



Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale de păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

SPRING 1 mg comprimate filmate

SPRING 2 mg comprimate filmate

SPRING 3 mg comprimate filmate

SPRING 4 mg comprimate filmate

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

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. ANTIBIOTICE S.A.

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași,

România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

SPRING 1 mg comprimate filmate: 678/2008/01-02-03

SPRING 2 mg comprimate filmate: 679/2008/01-02-03

SPRING 3 mg comprimate filmate: 680/2008/01-02-03

SPRING 4 mg comprimate filmate: 681/2008/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNOIRII AUTORIZAȚIEI

SPRING 1 mg comprimate filmate: aprilie 2008

SPRING 2 mg comprimate filmate: aprilie 2008

SPRING 3 mg comprimate filmate: aprilie 2008

SPRING 4 mg comprimate filmate: aprilie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2012