

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RISPOLEPT 1 mg/ml soluție orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție orală conține risperidonă 1 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

1 ml soluție orală conține acid benzoic 2 mg (E 210).

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție limpede și incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

RISPOLEPT este indicat în tratamentul schizofreniei.

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

RISPOLEPT 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.

RISPOLEPT este indicat în tratamentul simptomatic de scurtă durată (până la 6 săptămâni) al agresiunii persistente în tulburările de comportament la adolescenți și copii începând de la vârsta de 5 ani, 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

### Doze

#### Schizofrenie

##### *Adulți*

RISPOLEPT 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. 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 doze 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, 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 0,5 mg de două ori pe zi până la 1 mg 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 din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

#### Episoade maniacale în tulburarea bipolară

##### *Adulți*

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

Similar tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPOLEPT trebuie evaluată și justificată regulat.

##### *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 0,5 mg de două ori pe zi până la 1 mg 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, din cauza lipsei datelor privind eficacitatea.

#### Agresivitate persistentă la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă

Se recomandă o doză inițială de 0,25 mg de soluție orală de două ori pe zi. Soluția orală este forma farmaceutică recomandată pentru administrarea dozei de 0,25 mg. Dacă este necesar, 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. Doza optimă este de 0,5 mg de două ori pe zi la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, la unii pacienți dozele eficiente pot fi de până la 1 mg de două ori pe zi.

RISPOLEPT 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 vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani*

Pentru pacienții 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. Doza optimă este de 1 mg o dată pe zi pentru majoritatea pacienților. Cu toate acestea, la unii pacienți, dozele eficiente pot fi de 0,5 mg o dată pe zi, în timp ce la alți pacienți poate fi necesară doza de 1,5 mg o dată pe zi. Pentru pacienții cu greutatea corporală  $< 50$  kg, se recomandă o doză inițială de 0,25 mg de soluție orală o dată pe zi. Soluția orală este forma farmaceutică recomandată pentru administrarea dozei de 0,25 mg. 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. Doza optimă este de 0,5 mg o dată pe zi pentru majoritatea pacienților. Cu toate acestea, la unii pacienți dozele eficiente pot fi de 0,25 mg o dată pe zi, în timp ce la alți pacienți poate fi necesară o doză de 0,75 mg de soluție orală o dată pe zi. Soluția orală este forma farmaceutică recomandată pentru administrarea dozei de 0,75 mg.

Similar tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPOLEPT trebuie evaluată și justificată regulat.

RISPOLEPT 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 fracția cu acțiune antipsihotică comparativ cu adulții cu funcție renală normală. Pacienții cu disfuncție hepatică prezintă creșteri ale concentrației plasmatice ale fracției libere a risperidonei.

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

RISPOLEPT trebuie folosit cu prudență la aceste grupe de pacienți.

### Mod de administrare

RISPOLEPT este destinat administrării orale. Alimentele nu afectează absorbția RISPOLEPT.

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

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Vârstnici cu demență

##### *Mortalitate crescută la pacienții vârstnici cu demență*

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

##### *Administrare concomitentă cu furosemid*

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

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

#### Evenimente adverse cerebrovasculare (EACV)

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu unele antipsihotice atipice la pacienții cu demență, a fost observat un risc de aproximativ 3 ori mai mare de evenimente adverse cerebrovasculare. Datele agregate din 6 studii clinice cu RISPOLEPT, controlate cu placebo, efectuate predominant la pacienții vârstnici (> 65 de ani) cu demență, au arătat că EACV (grave sau non-grave, combinate) au apărut la 3,3% (33/1009) dintre pacienții tratați cu risperidonă și la 1,2% (8/712) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Riscul relativ (interval de încredere exact de 95%) a fost de 2,96 (1,34; 7,50). Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Nu poate fi exclus un risc crescut pentru alte antipsihotice sau alte categorii de pacienți. RISPOLEPT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

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

Medicii sunt sfătuiți să evalueze riscurile și beneficiile utilizării RISPOLEPT la pacienții vârstnici cu demență, luând în considerare factorii de risc predictivi pentru accident vascular cerebral la fiecare pacient în parte. Pacienții/persoanele care îngrijesc pacienții trebuie atenționați să raporteze imediat semnele și simptomele EACV posibile, precum hipotonie sau parestezie cu debut brusc la nivelul feței, brațelor sau picioarelor și tulburări de vorbire sau vizuale. Trebuie luate în considerare fără întârziere toate opțiunile de tratament, inclusiv întreruperea administrării de risperidonă.

RISPOLEPT trebuie folosit numai ca tratament de scurtă durată 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.

#### Hipotensiune arterială ortostatică

Din cauza acțiunii alfa-blocante a risperidonei, poate apărea hipotensiune arterială (ortostatică), în special în perioada inițierii tratamentului. Hipotensiunea arterială semnificativă clinic a fost observată după punerea pe piață în condițiile administrării concomitente a risperidonei și a tratamentului antihipertensiv. RISPOLEPT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, tulburări de conducere cardiacă, deshidratare, hipovolemie sau boli vasculare cerebrale), iar doza trebuie stabilită treptat, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2). Dacă apare hipotensiunea arterială ortostatică, trebuie avută în considerare o scădere a dozei.

#### Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

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

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

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

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

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

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

### Sindrom neuroleptic malign (SNM)

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

### Boală Parkinson și demență cu corpi Lewy

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

### Hiperglicemie și diabet zaharat

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

### Creștere ponderală

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

### Hiperprolactinemie

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

Studiile efectuate pe culturi tisulare sugerează că la om, proliferarea celulelor tumorale mamare poate fi stimulată de către prolactină. Cu toate că până acum, nu a fost demonstrată nicio asociere netă cu administrarea de antipsihotice în studiile clinice și epidemiologice, se recomandă prudență la pacienții cu antecedente medicale relevante. RISPOLEPT trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hiperprolactinemie pre-existentă și la pacienții cu eventuale tumori dependente de prolactină.

### Prelungire a intervalului QT

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

## Convulsii

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

## Priapism

Priapismul poate apărea în timpul tratamentului cu RISPOLEPT, din cauza 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 precauții corespunzătoare în prescrierea de RISPOLEPT pacienților care se vor afla în circumstanțe ce ar putea contribui la creșterea temperaturii centrale a corpului, cum sunt exerciții fizice intense, expunerea la temperaturi extreme, tratament concomitent cu substanțe cu acțiune anticolinergică sau posibilitate de deshidratare.

## Efectul antiemetic

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

## Insuficiența renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală au o capacitate redusă de eliminare a fracției cu acțiune antipsihotică, comparativ cu adulții cu funcție renală normală. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă concentrații plasmatiche crescute ale fracției libere a risperidonei (vezi pct. 4.2).

## Tromboembolism venos

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

## Sindrom de iris flasc intraoperator

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

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

## Copii și adolescenți

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

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

Risperidona a fost asociată cu creșterile medii ale greutateii corporale și a indicelui de masă corporală (IMC). Se recomandă măsurarea greutateii corporale la momentul inițial, înainte de tratament, precum și monitorizarea regulată a greutateii corporale. În studiile clinice deschise, de lungă durată, modificările în înălțime s-au încadrat în valorile așteptate ale normelor adecvate vârstei. Nu a fost încă studiat adecvat efectul tratamentului de lungă durată cu risperidonă asupra maturizării sexuale și staturale.

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

Rezultatele dintr-un mic studiu clinic observațional efectuat după punerea pe piață au arătat că pacienții cu vârsta cuprinsă între 8 și 16 ani expuși la risperidonă au fost în medie cu aproximativ 3,0 până la 4,8 cm mai înalți comparativ cu cei la care s-au administrat alte medicamente antipsihotice atipice. Acest studiu nu a fost adecvat pentru a determina dacă expunerea la risperidonă a avut un impact asupra înălțimii finale a adultului sau dacă rezultatul a fost determinat de efectul direct al risperidonei asupra creșterii osoase sau a fost determinat de însuși efectul bolii coexistente asupra creșterii osoase sau este rezultatul controlului mai bun al bolii coexistente cu efect asupra creșterii staturale.

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

Pentru recomandări specifice privind dozele la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

#### Excipienți

Soluția orală conține acid benzoic (E 210). Creșterea valorilor bilirubinemiei după detașarea de la nivelul legăturii cu albumina poate accentua icterul neonatal, care poate evolua în icter nuclear (depozite de bilirubină neconjugată la nivelul țesutului cerebral).

Soluția orală conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

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

#### Interacțiuni corelate cu profilul farmacodinamic

##### *Medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT*

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

##### *Medicamentele cu acțiune centrală și alcool etilic*

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



### *Levodopa și agoniștii dopaminergici*

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

### *Medicamente cu efect hipotensiv*

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

### *Psihostimulante*

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

### *Paliperidona*

Nu se recomandă utilizarea RISPOLEPT cu administrare orală concomitent cu paliperidonă, deoarece paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și asocierea acestora poate duce la expunerea sumată la fracția cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

### Interacțiuni corelate cu profilul farmacocinetic

Alimentele nu influențează absorbția RISPOLEPT.

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

### *Inhibitori puternici ai CYP2D6*

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

### *Inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai P-gp*

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

### *Inductori ai CYP3A4 și/sau Inductori P-gp*

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

### *Medicamente cu rată înaltă de fixare pe proteinele plasmatice*

Atunci când RISPOLEPT se administrează concomitent cu medicamente care se fixează puternic pe proteinele plasmaticе, nu se observă nici un fel de detașare relevantă clinic a medicamentelor de la nivelul proteinelor plasmaticе.

Atunci când se administrează medicație concomitentă, trebuie citite informațiile cu privire la căile de metabolizare și posibila necesitate de ajustare a dozei.

### Copii și adolescenți

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

Administrarea de psihostimulante (de exemplu, metilfenidat) în asociere cu RISPOLEPT la copii și adolescenți nu a modificat farmacocinetica și eficacitatea RISPOLEPT.

### Exemple

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

### Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii risperidonei

#### Antibacteriene:

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

#### Anticolinesterazice:

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

#### Antiepileptice:

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

#### Antifungice:

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

#### Antipsihotice:

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

#### Antivirale:

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

#### Beta-blocante:

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

Blocante ale canalelor de calciu:

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

Gastrointestinale:

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

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și antidepresivele triciclice:

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

Efectul risperidonei asupra farmacocineticii altor medicamente

Antiepileptice:

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

Antipsihotice:

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

Glicozide digitale:

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

Litiu:

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

Administrarea risperidonei concomitent cu furosemid

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

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

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

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

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

### Fertilitatea

Ca și în cazul altor antagoniști ai receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub>, RISPOLEPT crește concentrația plasmatică a prolactinei. Hiperprolactinemia poate suprima GnRH de la nivelul hipotalamusului, determinând reducerea secreției gonadotropinei pituitare. Aceasta, la rândul său, poate inhiba funcția de reproducere prin afectarea steroidogenezei gonadelor atât la pacienții de sex feminin, cât și la cei de sex masculin.

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

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) (incidența ≥10%) sunt: parkinsonism, sedare/somnolență, cefalee și insomnie.

RAM aparent corelate cu doza au inclus parkinsonism și acatizie.

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

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Infecții și infestări</b>		pneumonie, bronșită, infecții ale tractului respirator superior, sinuzită, infecție de tract urinar, infecții otice, gripă	infecții ale tractului respirator, cistită, infecții oculare, amigdalită, onicomicoză, celulită, infecții localizate, infecții virale, acarodermatită	infecții		
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie, scăderea hematocritului,	agranulocitoză <sup>c</sup>		

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
			creșterea numărului de eozinofile			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			hipersensibilitate	reacție anafilactică <sup>c</sup>		
<b>Tulburări endocrine</b>		hiperprolactinemie <sup>a</sup>		secreție inadecvată de hormon antidiuretic, glicozurie		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, scăderea apetitului alimentar	diabet zaharat <sup>b</sup> , hiperglicemie, polidipsie, scădere ponderală, anorexie, valori crescute ale colesteroliei	intoxicație cu apă <sup>c</sup> , hipoglicemie, hiperinsulinemie <sup>c</sup> , valori crescute ale trigliceridiei	cetoacidoză diabetică	
<b>Tulburări psihice</b>	insomnie <sup>d</sup> ,	tulburări de somn, agitație, depresie, anxietate	manie, stare de confuzie, libidou scăzut, nervozitate, coșmaruri	catatonie, somnambulism, tulburare de alimentație asociată cu somnul, apatizare afectivă, anorgasmie		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	sedare/somnolență, parkinsonism <sup>d</sup> , cefalee	acatizie <sup>d</sup> , distonie <sup>d</sup> , amețeală, diskinezie <sup>d</sup> , tremor	diskinesie tardivă, ischemie cerebrală, lipsa de răspuns la stimuli, pierderea conștienței, scăderea nivelului de conștiență, convulsii <sup>d</sup> , sincopă, hiperactivitate psihomotorie, tulburări de echilibru, coordonare anormală, amețeală posturală, tulburări de atenție, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	sindrom neuroleptic malign, afecțiuni cerebrovasculare, comă diabetică, titubații ale capului		
<b>Tulburări oculare</b>		vedere încețoșată, conjunctivită	fotofobie, xeroftalmie, creșterea lacrimației, hiperemie oculară	glaucom, tulburări de motilitate oculară, oculogirație, fotofobie, formarea de cruste palpebrale, sindrom de iris flasc (intraoperator) <sup>c</sup>		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			vertij, tinitus, otalgie			
<b>Tulburări cardiace</b>		tahicardie	fibrilație atrială, bloc atrioventricular, tulburări de conducere, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, bradicardie, anomalii pe electrocardiogramă, palpitații	aritmie sinusală		
<b>Tulburări vasculare</b>		hipertensiune arterială	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială	embolie pulmonară, tromboză venoasă		

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		dispnee, durere faringolaringiană, tuse, epistaxis, congestie nazală	pneumonie de aspirație, congestie pulmonară, congestie de tract respirator, raluri, wheezing, disfonie, tulburări respiratorii	sindrom de apnee în somn, hiperventilație		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		dureri abdominale, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, dispepsie, xerostomie, dureri dentare	incontinență fecală, fecalom, gastroenterită, disfagie, flatulență	pancreatită, obstrucție intestinală, edem lingual, cheilită	ileus	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		erupție cutanată tranzitorie, eritem	urticarie, prurit, alopecie, hiperkeratoză, eczemă, xerodermie, modificări de culoare ale tegumentului, acnee, dermatită seboreică, afecțiuni cutanate, leziuni cutanate	erupție cutanată medicamentoasă, mătreață	angioedem	Sindromul Stevens-Johnson/necroliza epidermică toxică <sup>c</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		spasme musculare, dureri musculo-scheletice, dorsalgii, artralgie	creșterea concentrației plasmatică a creatin fosfokinazei, postură anormală, rigiditate articulară, inflamația articulațiilor, hipotonie musculară, cervicalgie	rabdomioliză		
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		incontinență urinară	polakiurie, retenție urinară, disurie			
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>				sindrom de întrerupere la nou-născut <sup>c</sup>		
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, amenoree, tulburări de menstruație <sup>d</sup> , ginecomastie, galactoree, disfuncție sexuală, dureri la nivelul sânului, disconfort la nivelul sânului, secreții vaginale	priapism <sup>c</sup> , întârzierea menstruației, angorjarea sânilor, creșterea în dimensiuni a sânilor, secreții mamare		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		edem <sup>d</sup> , febră, dureri toracice, astenie, fatigabilitate, dureri	edem facial, frisoane, creșterea temperaturii corporale, mers anormal, sete, disconfort toracic, stare de rău, senzații anormale, disconfort	hipotermie, scăderea temperaturii corporale, senzație de rece la nivelul extremităților, sindrom de întrerupere, indurație <sup>c</sup>		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a concentrațiilor plasmatică ale gama-glutamilttransferazei, creștere a concentrațiilor	icter		

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
			plasmatică ale enzimelor hepatice			
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		căderi	dureri asociate cu procedurile utilizate			

<sup>a</sup> Hiperprolactinemia poate, în unele cazuri, să determine ginecomastie, tulburări menstruale, amenoree, anovulație, galactoree, tulburări de fertilitate, libido scăzut, disfuncție erectilă.

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

<sup>c</sup> Nu s-a observat în studiile clinice cu RISPOLEPT, dar s-a observat în experiența ulterioară punerii pe piață a risperidonei.

<sup>d</sup> Pot apărea tulburări extrapiramidale: **parkinsonism** (hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, hipersialoree, rigiditate „în roată dințată”, bradikinezie, hipokinezie, facies fîjat, spasticitate musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian în repaus), **acatizie** (acatizie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, **diskinezie** (diskinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie.

**Distonia** include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contracturi musculare, blefarospasm, oculogirație, paralizie a limbii, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasm lingual și trismus. Trebuie remarcat faptul că este inclus un spectru mai larg de simptome, care nu au în mod exclusiv origine extrapiramidală. **Insomniile** includ: insomnie de inducție (inițială), insomnie intermediară. **Convulsiile** includ: convulsii de tip grand mal.

**Tulburările menstruale** includ: menstruație neregulată, oligomenoree. **Edemele** includ: edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu.

### Reacții adverse observate în cazul utilizării de medicamente care conțin paliperidonă

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei, prin urmare, profilul reacțiilor adverse la medicamentele pentru aceste substanțe (incluzând ambele forme farmaceutice, atât cea orală cât și cea injectabilă) este reciproc relevant. În plus față de reacțiile adverse menționate mai sus, următoarea reacție adversă a fost observată în contextul utilizării paliperidonei și poate apărea și în cazul administrării RISPOLEPT.

#### **Tulburări cardiace**

Sindrom de tahicardie ortostatică posturală

#### *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 vârfurilor.

#### **Tromboembolism venos**

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

#### **Creștere ponderală**

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

placebo (2,4%) și a fost ușor mai mare decât la grupul de control în care s-a administrat substanță activă (3,5%).

La grupul de copii și adolescenți cu tulburări de comportament și alte tulburări de comportament disruptive, în studiile clinice 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 cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani este de 3 până la 5 kg pe an. În intervalul de vârstă cuprins între 12 și 16 ani, această magnitudine a creșterii ponderale cu 3 până la 5 kg pe an se menține la fete, în timp ce băieții acumulează aproximativ 5 kg pe an.

#### Informații suplimentare la grupe 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 comparativ cu pacienții adulți:

##### *Pacienți vârstnici cu demență*

Accidentul vascular ischemic tranzitoriu și accidentele vasculare cerebrale sunt RAM raportate în studiile clinice cu o frecvență de 1,4% și, 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*

În general, este de așteptat ca tipurile de reacții adverse la copii și adolescenți, să fie similare cu cele observate la adulți. S-au raportat următoarele RAM cu o frecvență  $\geq 5\%$  la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă 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, amețeală, tuse, hipertermie, tremor, diaree și enurezis.

Efectul tratamentului de lungă durată cu risperidonă asupra maturizării sexuale și staturale nu a fost studiat în mod adecvat (vezi pct. 4.4 subpct. "Copii și adolescenți").

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

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

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

### *Abordare terapeutică*



Se asigură și se menține permeabilitatea căilor respiratorii și se instituie oxigenarea și ventilarea adecvată. Trebuie avută în vedere 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 posibile aritmii.

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX08.

#### Mecanism de acțiune

Risperidona este un antagonist monoaminergic selectiv cu proprietăți unice. Are o mare afinitate pentru receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> și dopaminergici D<sub>2</sub>. Risperidona se fixează și la nivelul receptorilor alfa<sub>1</sub>-adrenergici și, cu afinitate mai mică, la nivelul receptorilor H<sub>1</sub>-histaminergici și alpha<sub>2</sub>-adrenergici. Risperidona nu are afinitate pentru receptorii colinergici. Cu toate că risperidona este un antagonist puternic al receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub>, acțiune care se consideră că îmbunătățește simptomele pozitive ale schizofreniei, determină în măsură mai mică deprimarea activităților motorii și inducerea catalepsiei comparativ cu alte antipsihoticele clasice. Antagonismul central echilibrat al receptorilor serotoninergici și dopaminergici poate reduce incidența reacțiilor adverse extrapiramidale și extinde activitatea terapeutică la simptomele negative și afective ale schizofreniei.

#### Efecte farmacodinamice

##### Eficacitate clinică

##### *Schizofrenie*

Eficacitatea risperidonei în tratamentul de scurtă durată al schizofreniei a fost stabilită în patru studii, cu durată de 4 până la 8 săptămâni, în care au fost incluși 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 scurte de evaluare psihiatrică (BPRS). Într-un studiu clinic de 8 săptămâni, controlat cu placebo, implicând utilizarea a 4 doze fixe de risperidonă (2 mg, 6 mg, 10 mg și 16 mg pe zi, administrate de două ori pe zi), rezultatele în ceea ce privește scorul total pe Scala sindromului pozitiv și negativ (PANSS) în toate cele patru grupuri tratate cu risperidonă au fost superioare celor înregistrate în grupul la care s-a administrat placebo. Într-un studiu clinic comparativ al dozelor, care a durat 8 săptămâni, și care a implicat utilizarea a cinci doze fixe de risperidonă (1 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg și 16 mg pe zi, administrate de două ori pe zi), rezultatele în ceea ce privește scorul total PANSS în grupurile tratate cu risperidonă în doze zilnice de 4 mg, 8 mg și 16 mg pe zi au fost superioare celor înregistrate la grupul tratat cu doza de risperidonă de 1 mg. Într-un studiu clinic comparativ al dozelor, cu durată de 4 săptămâni, controlat cu placebo, implicând utilizarea a 2 doze fixe de risperidonă (4 mg și 8 mg administrate o dată pe zi), rezultatele în ambele grupuri tratate cu doze de risperidonă au fost superioare celor cu placebo în ceea ce privește câteva măsurători PANSS, inclusiv PANSS total și o măsurare a răspunsului (reducere >20% a scorului total PANSS). Într-un studiu clinic desfășurat pe o perioadă mai îndelungată,

pacienților tratați ambulatoriu, care îndeplineau predominant criteriile DSM-IV pentru schizofrenie și care fuseseră stabili clinic timp de cel puțin 4 săptămâni după administrarea medicației antipsihotice, li s-a administrat aleatoriu fie risperidonă în doze de la 2 mg la 8 mg pe zi, fie haloperidol, timp de 1 până la 2 ani de observare a recidivelor. Pacienții cărora li s-a administrat risperidonă au prezentat o perioadă semnificativ mai lungă între recidive în acest interval de timp, comparativ cu pacienții tratați cu haloperidol.

#### *Episoade maniacale în tulburarea bipolară*

Eficacitatea monoterapiei cu risperidonă în tratamentul acut al episoadelor maniacale asociate cu tulburarea bipolară de tip I a fost demonstrată în trei studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo, cu monoterapie, la aproximativ 820 de pacienți cu tulburare bipolară de tip I, pe baza criteriilor DSM-IV. În cele trei studii, s-a demonstrat că risperidonă 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) în săptămâna 3. Rezultatele secundare de eficacitate au fost, în general, în conformitate cu rezultatul principal. Procentul de pacienți cu o scădere de  $\geq 50\%$  a scorului total YMRS de la valoarea inițială la valoarea finală din săptămâna 3 a fost semnificativ mai mare pentru risperidonă decât pentru placebo. Unul dintre cele trei studii a inclus un braț de tratament cu haloperidol și o etapă de întreținere dublu-orb cu durata de 9 săptămâni. Eficacitatea s-a menținut de-a lungul perioadei de 9 săptămâni în care s-a administrat tratament de întreținere. Modificarea față de valoarea inițială a scorului total YMRS a demonstrat o îmbunătățire continuă și a fost comparabilă între risperidonă și haloperidol în săptămâna 12.

Eficacitatea risperidonei asociată cu stabilizatorii de dispoziție în tratamentul maniei acute a fost demonstrată în unul din două studii clinice dublu-orb cu durata de trei săptămâni la aproximativ 300 de pacienți care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru tulburarea bipolară de tip I. Într-un studiu cu durata de 3 săptămâni, asocierea risperidonei în doze de la 1 mg până la 6 mg pe zi, începând cu doza de 2 mg pe zi, la terapia cu litium sau valproat a fost superioară monoterapiei cu litium sau valproat 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 cu durata de 3 săptămâni, adăugarea de risperidonă în doze de la 1 mg până la 6 mg pe zi, începând de la doza de 2 mg pe zi, asociată cu litium, valproat sau carbamazepină, nu a fost superioară monoterapiei cu litium, valproat sau carbamazepină 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 plasmatice subterapeutice de risperidonă și 9-hidroxi-risperidonă. Atunci când grupul care utiliza carbamazepină a fost exclus într-o analiză *post-hoc*, asocierea de risperidonă cu litium sau valproat a fost superioară monoterapiei cu litium sau valproat 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, 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 utilizarea de doze fixe de risperidonă de 0,5 mg, 1 mg și 2 mg pe zi. Două studii clinice cu doze flexibile au inclus grupuri tratate cu risperidonă în intervalul 0,5 mg până la 4 mg pe zi, respectiv 0,5 mg până la 2 mg pe zi. Risperidonă a demonstrat eficacitate semnificativă statistic și importantă clinic în tratarea agresiunii și mai puțin constantă în tratarea agitației și psihozei la pacienții vârstnici cu demență (conform măsurătorilor de Patologie comportamentală pe Scala de evaluare 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 – demență Alzheimer, demență vasculară sau demență mixtă. (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

## Copii și adolescenți

### *Tulburări de comportament*

Eficacitatea risperidonei în tratamentul de scurtă durată al comportamentelor disruptive a fost demonstrată în două studii dublu-orb controlate cu placebo la aproximativ 240 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani, cu diagnostic de tulburări de comportament disruptive (DBD) conform DSM-IV și funcție intelectuală la graniță, retard mental ușor sau moderat/tulburări de învățare. În cele două studii, administrarea de risperidonă în doze de 0,02 mg până la 0,06 mg/kg și zi a fost semnificativ superioară față de administrarea de placebo în ceea ce privește criteriul clinic final principal prespecificat, adică schimbarea de la valoarea inițială pe subscala Probleme de comportament din Formularul Nisonger de evaluare a comportamentului copilului (Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF), în săptămâna 6.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

RISPOLEPT soluție orală este bioechivalent cu RISPOLEPT comprimate filmate. Risperidona este metabolizată la 9-hidroxi-risperidonă, care prezintă o activitate farmacologică similară cu risperidona (vezi *Metabolizare și eliminare*).

### Absorbție

Risperidona este complet absorbită după administrarea orală, atingând concentrația plasmatică maximă în 1 până la 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a risperidonei este de 70% (VC=25%). Absorbția nu este influențată de consumul de alimente și, astfel, risperidona poate fi administrată în timpul mesei sau între mese. Concentrația plasmatică la starea de echilibru farmacocinetic a risperidonei este atinsă în decurs de o zi, la majoritatea pacienților. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a 9-hidroxi-risperidonei este atinsă în decurs de 4-5 zile de administrare a dozelor.

### Distribuție

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

### Metabolizare și eliminare

Risperidona este metabolizată prin intermediul CYP2D6 la 9-hidroxi-risperidonă, care exercită o activitate farmacologică similară cu cea a risperidonei. Risperidona plus 9-hidroxi-risperidona formează fracția cu acțiune antipsihotică. CYP2D6 este supus polimorfismului genetic. Metabolizatorii rapizi CYP2D6 transformă rapid risperidona în 9-hidroxi-risperidonă, în timp ce metabolizatorii lenți CYP2D6 o transformă mult mai lent. Cu toate că persoanele care metabolizează extensiv prezintă concentrații plasmatică mai mici de risperidonă și concentrații plasmatică mai mari de 9-hidroxi-risperidonă, comparativ cu persoanele care metabolizează lent, farmacocinetica asocierii risperidonei și a 9-hidroxi-risperidonei (adică fracția cu acțiune antipsihotică), după administrarea unei doze unice și administrare repetată, este similară la persoanele cu metabolizare CYP2D6 extensivă și la cele cu metabolizare lentă.

O altă cale de metabolizare a risperidonei este N-dezalchilarea. Studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au arătat că risperidona în concentrație clinic relevantă, nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor prin intermediul izoenzimelor citocromului P450, incluzând CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5. La o săptămână după administrarea orală a risperidonei, 70% din doză se excretă în urină și 14% în materiile fecale. În urină, risperidona plus 9-hidroxi-risperidona reprezintă 35-45% din doza administrată oral. Restul se regăsește sub formă de metaboliți inactivi. După administrarea orală la pacienții psihotici, risperidona este eliminată, timpul de înjumătățire plasmatică fiind de aproximativ 3 ore. Timpul de înjumătățire

plasmatică prin eliminare al 9-hidroxi-risperidonei și al fracției cu acțiune antipsihotică este de 24 de ore.

### Liniaritate/non-liniaritate

Concentrațiile plasmatice ale risperidonei sunt proporționale cu dozele, în intervalul de doze terapeutice.

### Vârstnici, insuficiență hepatică și insuficiență renală

Un studiu farmacocinetic cu doză unică de risperidonă administrată oral la vârstnici, a arătat în medie, concentrații plasmatice ale fracției cu acțiune antipsihotică mai mari cu 43%, un timp de înjumătățire plasmatică mai lung cu 38% și un clearance al fracției cu acțiune antipsihotică redus cu 30%. La adulții cu disfuncție renală moderată, clearance-ul fracției cu acțiune antipsihotică a fost de ~48% din valoarea clearance-ului observat la adulții tineri sănătoși. La adulții cu disfuncție renală severă, clearance-ul fracției cu acțiune antipsihotică a fost de ~31% din valoarea clearance-ului observat la adulții tineri sănătoși. Timpul de înjumătățire a fracției cu acțiune antipsihotică a fost 16,7 ore la adulții tineri, 24,9 ore la adulții cu disfuncție renală moderată (sau de ~1,5 ori mai lung decât la adulții tineri) și 28,8 ore la adulții cu disfuncție renală severă (sau de ~1,7 ori mai lung decât la adulții tineri). Concentrațiile plasmatice ale risperidonei au fost în limita valorilor normale la pacienții cu insuficiență hepatică, dar valoarea medie a concentrației plasmatice a fracției libere a risperidonei a crescut cu 37,1%.

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

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica risperidonei, a 9-hidroxi-risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică la copii și adolescenți este similară cu cea de la adulți.

### Sex, rasă și stilul de consum tabagic

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de toxicitate (sub)cronică, în care a fost inițiată administrarea la câini și șobolani imaturi sexual, au fost prezente efecte dependente de doză la nivelul glandelor mamare și a aparatului genital masculin și feminin. Aceste efecte erau legate de valorile crescute ale prolactinemiciei, rezultate din acțiunea blocantă a risperidonei la nivelul 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 studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu risperidonă, la șobolan au fost observate reacții adverse asupra comportamentului de împerechere al părinților și asupra greutateii la naștere, precum 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.

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

zi), în timp ce efectele asupra oaselor lungi și a maturizării sexuale au fost observate la o expunere de 15 ori mai mare decât expunerea maximă obținută după administrarea orală la adolescenți.

Risperidona nu a fost genotoxică într-o baterie de teste. În studiile de carcinogenitate a risperidonei administrate oral 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 D<sub>2</sub> 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**

Acid tartric (E334)  
Acid benzoic (E 210)  
Hidroxid de sodiu  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

RISPOLEPT soluție orală este incompatibil cu majoritatea tipurilor de ceai, inclusiv ceaiul negru.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani  
Perioada de valabilitate după prima deschidere: 3 luni

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

A se păstra la temperaturi sub 30°C.  
A nu se păstra la frigider sau congela.

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

Cutie cu un flacon din sticlă brună, cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, a 30 ml, 60 ml, 100 ml sau 120 ml soluție orală. Este furnizată și o pipetă dozatoare.

Pipeta, furnizată împreună cu flacoanele de 30 ml, 60 ml, 100 ml, este gradată în miligrame și mililitri cu un volum minim de 0,25 ml și un volum maxim de 3 ml. Pe pipetă sunt tipărite gradații marcate cu 0,25 ml (echivalent cu 0,25 mg soluție orală) și trepte de până la 3 ml (echivalent cu 3 mg soluție orală). Pipeta, furnizată împreună cu flaconul de 120 ml, este gradată în miligrame și mililitri cu un volum minim de 0,25 ml și un volum maxim de 4 ml. Pe pipetă sunt tipărite gradații marcate cu 0,25 ml (echivalent cu 0,25 mg soluție orală) și trepte de până la 4 ml (echivalent cu 4 mg soluție orală).

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30, 2340, Beerse  
Belgia

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

10489/2018/01-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației - Ianuarie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2024