

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Risperidona Genedec 1 mg comprimidos revestidos por película
Risperidona Genedec 2 mg comprimidos revestidos por película
Risperidona Genedec 3 mg comprimidos revestidos por película
Risperidona Genedec 4 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Comprimidos revestidos por película:

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de risperidona.
Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de risperidona.
Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de risperidona.
Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de risperidona.

Excipientes com efeito conhecido:

Risperidona Genedec 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimidos revestidos por película contém 61,25 mg, 122,5 mg, 183,75 mg e 245 mg de lactose, respetivamente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película:

Comprimidos revestidos por película, brancos, ovais, biconvexos, ranhurados, com diferentes tamanhos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Risperidona Genedec está indicado para o tratamento da esquizofrenia.

Risperidona Genedec está indicado no tratamento de episódios de mania, moderados a graves, associados a doença bipolar.

Risperidona Genedec está indicado para o tratamento de curta duração (até 6 semanas) de agressividade persistente em doentes com demência de Alzheimer moderada a grave, que não respondam a abordagens não farmacológicas e quando existe risco de dano para o próprio ou para outros.

Risperidona Genedec está indicado para o tratamento sintomático de curta duração (até 6 semanas) de agressão persistente em perturbação de conduta, em crianças com idade superior a 5 anos e adolescentes com função intelectual abaixo da média ou atraso mental, diagnosticado de acordo com os critérios DSM-IV, nos quais a gravidade da agressividade ou outras perturbações de comportamento requerem tratamento farmacológico. O tratamento farmacológico deve fazer parte de um programa de tratamento abrangente, incluindo intervenções psicossociais e educacionais. Recomenda-se que a risperidona seja prescrita por um especialista em neurologia infantil, psiquiatria infantil e adolescente ou médicos com experiência no tratamento de alterações da conduta em crianças e adolescentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Esquizofrenia

Adultos

Risperidona Genedec pode ser administrado uma ou duas vezes por dia. Os doentes devem iniciar o tratamento com 2 mg por dia de risperidona. A dose pode ser aumentada no segundo dia até 4 mg. A partir de então a dose deve manter-se inalterada ou, se necessário, proceder posteriormente a ajustes individuais. A maioria dos doentes beneficiará da administração de doses diárias entre 4 e 6 mg. Em alguns doentes, pode ser adequada uma fase de titulação mais lenta e doses iniciais e de manutenção mais baixas.

Doses superiores a 10 mg por dia não demonstraram eficácia adicional em relação a doses mais baixas, e podem causar maior incidência de sintomas extrapiramidais. A segurança de doses superiores a 16 mg por dia não foi ainda totalmente avaliada, razão pela qual não se recomenda a sua administração.

Idosos

Recomenda-se o início do tratamento com doses de 0,5 mg, duas vezes por dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com aumentos de 0,5 mg, duas vezes por dia, até 1 a 2 mg, duas vezes por dia.

População pediátrica

A utilização de risperidona na esquizofrenia, em crianças com idade inferior a 18 anos, não é recomendada devido à falta de dados sobre eficácia.

Episódios maníacos na doença bipolar

Adultos

Risperidona Genedec deve ser administrado uma vez por dia, com uma dose inicial de 2 mg de risperidona. Devem ser realizados ajustes de dose, sempre que indicados, em intervalos de não menos que 24 horas e com incrementos de dose de 1 mg por dia. A risperidona pode ser administrada em doses flexíveis num intervalo de 1 a 6 mg, por dia, de forma a otimizar a eficácia e tolerabilidade de cada doente. Doses diárias superiores a 6 mg de risperidona não foram investigadas em doentes com episódios maníacos.

À semelhança do que se passa com outros tratamentos sintomáticos, o uso continuado de Risperidona Genedec deve ser avaliado e justificado periodicamente.

Idosos

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes por dia até 1 a 2 mg, duas vezes ao dia. Deve tomar-se precaução especial, uma vez que a experiência em idosos é limitada.

População pediátrica

A utilização de risperidona na mania bipolar, em crianças com idade inferior a 18 anos, não é recomendada devido à falta de informação sobre eficácia.

Agressividade persistente em doentes com demência de Alzheimer moderada a grave

Recomenda-se uma dose inicial de 0,25 mg, duas vezes por dia. Se necessário, esta dose pode ser ajustada individualmente com aumentos de 0,25 mg, duas vezes por dia, e com uma frequência não superior a dias alternados, se necessário. Na maioria dos doentes, a dose ótima é 0,5 mg, duas vezes por dia. No entanto, alguns doentes podem beneficiar de doses até 1 mg, duas vezes por dia.

Risperidona Genedec não deve ser utilizado durante mais de 6 semanas, em doentes com agressividade persistente devido a demência de Alzheimer. Durante o tratamento, os doentes devem ser avaliados frequentemente e regularmente, e a necessidade de continuação do tratamento deve ser reavaliada.

Perturbação de conduta

Crianças e adolescentes dos 5 aos 18 anos de idade

Para indivíduos com peso ≥ 50 kg recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente por aumentos de 0,5 mg, uma vez por dia, com uma frequência não superior a dias alternados, se necessário. A dose ótima na maioria dos doentes é de 1 mg, por dia. No entanto, alguns doentes podem beneficiar de uma dose de 0,5 mg, uma vez por dia, enquanto outros podem beneficiar de 1.5 mg, uma vez por dia. Para doentes com menos de 50 kg de peso, recomenda-se uma dose inicial de 0,25 mg por dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com aumentos de 0,25 mg, uma vez por dia, com uma frequência não superior a dias alternados se necessário. A dose ótima, na maioria dos doentes, é de 0,5 mg por dia. No entanto, alguns doentes podem beneficiar de uma dose de 0,25 mg, uma vez por dia, enquanto outros podem beneficiar de 0,75 mg, uma vez por dia.

À semelhança do que se passa com outros tratamentos sintomáticos, o uso continuado de Risperidona Genedec deve ser avaliado e justificado periodicamente.

Risperidona Genedec não é recomendado em crianças com menos de 5 anos de idade, uma vez que não existe experiência em crianças com menos de 5 anos de idade com esta patologia.

Compromisso renal e hepático

Os doentes com compromisso renal têm menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa, do que adultos com função renal normal. Os doentes com compromisso da função hepática apresentam concentrações plasmáticas aumentadas da fração livre da risperidona.

Independentemente da indicação terapêutica, as doses utilizadas em doentes com compromisso renal ou hepático, devem ser reduzidas para metade das doses recomendadas tanto no início do tratamento, como na terapêutica subsequente, e deve proceder-se à titulação de doses de forma mais lenta.

Risperidona Genedec deve ser utilizado com precaução nestes grupos de doentes.

Modo de Administração

Risperidona Genedec é para uso oral. Os alimentos não afetam a absorção de Risperidona Genedec.

Mudança de outros antipsicóticos

Quando for clinicamente conveniente recomenda-se a interrupção gradual do tratamento prévio enquanto se inicia a terapêutica com Risperidona Genedec. Da mesma forma, se considerado clinicamente adequado, quando se muda o tratamento em

doentes previamente tratados com antipsicóticos "retard", a terapêutica com Risperidona Genedec deve ser iniciada em substituição da injeção seguinte. Periodicamente, deve ser reavaliada a necessidade em prosseguir a administração de medicamentos antiparkinsonianos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes idosos com demência

Mortalidade aumentada em idosos com demência

Numa meta-análise de 17 estudos clínicos controlados, verificou-se que doentes idosos com demência tratados com antipsicóticos atípicos, incluindo Risperidona Genedec, apresentaram um aumento da mortalidade, quando comparados com o grupo tratado com placebo. Nesta população, e em estudos controlados com placebo, a incidência de mortalidade no grupo tratado com Risperidona Genedec oral foi de 4.0%, comparada com 3.1% no grupo de doentes tratados com placebo. A taxa de probabilidade (95% de intervalo de confiança exata) foi de 1,21 (0,7; 2,1). A média de idades dos doentes que morreram foi de 86 anos (intervalo: 67-100). Dados de dois grandes estudos observacionais mostraram que os idosos com demência tratados com antipsicóticos convencionais têm também um risco de morte ligeiramente aumentado quando comparados com o grupo que não recebe este tratamento. Não existe informação suficiente para estimar com certeza a magnitude exata deste risco e a causa do aumento não é conhecida.

Não é clara a extensão da mortalidade aumentada, detetada em estudos observacionais, que pode ser atribuída a medicamentos antipsicóticos em oposição a determinadas características do doente.

Uso concomitante com Furosemida

Nos estudos clínicos controlados com placebo, realizados em doentes idosos com demência, foi observada uma incidência superior da mortalidade em doentes tratados concomitantemente com furosemida e risperidona (7,3%; média de idades 89 anos, intervalo: 75-97), quando comparados com doentes tratados com risperidona em monoterapia (3,1%; média de idades 84 anos, intervalo:70-96) ou apenas com furosemida (4,1%; média de idades 80 anos, intervalo: 67-90). O aumento da mortalidade em doentes tratados concomitantemente com furosemida e risperidona foi observado em dois dos quatro estudos clínicos. A utilização concomitante de risperidona e outros diuréticos (principalmente diuréticos tiazídicos, em baixas doses) não foi associada a efeitos semelhantes.

Não foi identificado nenhum mecanismo fisiopatológico que explique estes acontecimentos nem foi observado qualquer padrão consistente de causa de morte. No entanto, devem ser tomadas precauções especiais e o risco/benefício desta combinação ou cotratamento com outros diuréticos potentes deve ser considerado antes de se decidir utilizá-la. Não houve aumento da incidência da mortalidade em doentes tratados com outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independentemente da terapêutica, a desidratação foi um fator de risco para a mortalidade e deve ser cuidadosamente evitada, em doentes idosos com demência.

Acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV)

Em estudos clínicos aleatorizados controlados com placebo foi observado um risco 3 vezes superior em relação a acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV), na população com demência tratada com alguns antipsicóticos atípicos. Os dados agrupados de seis estudos com Risperidona Genedec, controlados com placebo, realizados maioritariamente em doentes idosos (> 65 anos de idade) com demência, mostram que os acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV) (graves e não graves, combinados) ocorreram em 3,3% (33/1009) dos doentes tratados com risperidona e 1,2% (8/712) de doentes tratados com placebo. A taxa de probabilidade (95% de intervalo de confiança) foi 2,96 (1,34, 7,50). O mecanismo subjacente ao aumento do risco não é conhecido. Não se pode excluir um aumento de risco com outros antipsicóticos ou outra população. Risperidona Genedec deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco para acidentes cerebrovasculares.

O risco de acidentes cerebrovascular foi significativamente superior em doentes com demência mista ou demência vascular quando comparado com Demência de Alzheimer. Assim, doentes com outros tipos de demência que não demência de Alzheimer, não devem ser tratados com risperidona.

Aconselha-se que os médicos avaliem os riscos e benefícios do uso de Risperidona Genedec em doentes idosos com demência, tendo em consideração fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais nos doentes individualmente. Doentes e prestadores de cuidados de saúde devem ser aconselhados a reportar imediatamente sinais e sintomas de potenciais AACV, tais como fraqueza repentina ou dormência da face, braços ou pernas, e problemas no discurso ou visão. Todas as opções de tratamento devem ser consideradas de imediato, incluindo a suspensão da risperidona.

Risperidona Genedec só deve ser utilizado por um curto período de tempo para o tratamento de agressividade persistente em doentes com demência de Alzheimer moderada a grave, como suplemento a abordagens não farmacológicas que tenham demonstrado eficácia limitada ou não tenham sido eficazes e quando existe risco de dano para o próprio ou para outros.

Os doentes devem ser avaliados com frequência e a continuação do tratamento deve ser reavaliada.

Hipotensão Ortostática

Devido à atividade alfa-antagonista da risperidona, pode surgir hipotensão (ortostática), especialmente durante o período inicial de titulação da dose a administrar. Após comercialização, tem sido observada uma hipotensão clinicamente significativa com o uso concomitante de risperidona e tratamentos anti-hipertensores. Risperidona Genedec deve ser usado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (ex: insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, anomalias na condução, desidratação, hipovolêmia, ou doença cerebrovascular) e a dose deve ser gradualmente titulada conforme recomendado (ver secção 4.2). Deve ser considerada uma redução de dose no caso de surgir hipotensão.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Foram notificados casos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose com medicamentos antipsicóticos, incluindo Risperidona Genedec. Casos de agranulocitose foram notificados muito raramente (< 1/10.000 doentes) durante a vigilância pós-comercialização. Doentes com história de redução clinicamente significativa da contagem dos glóbulos brancos sanguíneos (GBS) ou de leucopenia/neutropenia induzida por medicamentos devem ser monitorizados durante os primeiros meses da terapêutica e deve ser considerada a suspensão de Risperidona Genedec aos primeiros sinais de redução clinicamente significativa de GBS, na ausência de outros fatores causais.

Doentes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e devem ser tratados imediatamente caso esses sintomas ou sinais ocorram. Doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1 X 10⁹/L) devem interromper Risperidona Genedec e ter a sua contagem de GBS monitorizada até recuperação.

Discinesia tardia/Sintomas Extrapiramidais (DT/SEP)

Os medicamentos com propriedades antagonistas dos recetores da dopamina têm sido associados a indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, principalmente da língua e/ou face. O aparecimento de sintomas extrapiramidais é um fator de risco para a discinesia tardia. Se surgirem sinais e sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a interrupção de todos os tratamentos antipsicóticos.

Síndrome maligna dos neurolépticos

A síndrome maligna dos neurolépticos, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica, alteração da consciência e aumento nos níveis séricos de creatinafosfoquinase têm sido descritos com os antipsicóticos. Podem ainda ocorrer outros sinais como mioglobínúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Neste caso deve ser interrompido o tratamento com todos os antipsicóticos, incluindo Risperidona Genedec.

Doença de Parkinson e Demência de corpos de Lewy

Os médicos devem ponderar os riscos em relação aos benefícios quando prescreverem antipsicóticos, incluindo Risperidona Genedec, em doentes com Doença de Parkinson ou Demência de corpos de Lewy. A Doença de Parkinson pode agravar com o uso de risperidona. Nos dois grupos, pode existir um risco aumentado de síndrome maligno dos neurolepticos, bem como um aumento da sensibilidade a medicamentos antipsicóticos; estes doentes foram excluídos dos ensaios clínicos. As manifestações de aumento de sensibilidade podem incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com frequentes quedas e sintomas extrapiramidais.

Hiperglicemia e diabetes mellitus

A hiperglicemia, diabetes mellitus e exacerbação da diabetes pré-existente foram descritas durante o tratamento com Risperidona Genedec. Em alguns casos, tem sido notificado um prévio aumento do peso corporal, o que pode constituir um fator predisponente. Tem sido notificado muito raramente a associação com cetoacidose e raramente com coma diabético. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada de acordo com as orientações utilizadas para os antipsicóticos. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Risperidona Genedec, devem ser monitorizados para sintomas de hiperglicemia (tal como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e doentes com diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados para o agravamento do controlo dos níveis de glucose.

Aumento de peso

O aumento significativo de peso tem sido notificado com o uso de Risperidona Genedec. O peso deve ser regularmente monitorizado.

Hiperprolactinemia

Hiperprolactinemia é um efeito secundário comum no tratamento com Risperidona Genedec. É recomendada a avaliação do nível plasmático de prolactina em doentes com evidência de possíveis efeitos secundários relacionados com a prolactina (por exemplo, ginecomastia, distúrbios menstruais, anovulação, distúrbios da fertilidade, diminuição da libido, disfunção erétil, galactorreia).

Estudos de cultura de tecidos sugerem que o crescimento de células de tumores humanos na mama pode ser estimulado pela prolactina.

Apesar de ainda não ter sido demonstrada uma associação clara com a administração de antipsicóticos, em estudos clínicos e epidemiológicos, recomenda-se precaução em doentes com história clínica relevante. Risperidona Genedec deve ser usado com precaução em doentes com hiperprolactinemia pré-existente e em doentes com possíveis tumores dependentes da prolactina.

Prolongamento do intervalo QT

Após comercialização, o prolongamento do intervalo QT foi notificado muito raramente. Como com outros antipsicóticos, deve ter-se precaução especial quando a risperidona é prescrita em doentes com doença cardiovascular conhecida, história familiar de prolongamento do intervalo QT, bradicardia ou perturbações eletrolíticas (hipocaliemia, hipomagnesiemia), uma vez que pode aumentar o risco de efeitos arrítmicos, especialmente com uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Convulsões

Risperidona Genedec deve ser usado com precaução em doentes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente diminuam o limiar convulsivo.

Priapismo

Pode ocorrer priapismo com o tratamento com Risperidona Genedec devido aos efeitos bloqueantes alfa-adrenérgicos.

Regulação da temperatura corporal

A disrupção da capacidade do organismo reduzir a temperatura corporal tem sido atribuída aos medicamentos antipsicóticos. Recomenda-se adotar os cuidados apropriados quando Risperidona Genedec é prescrito a doentes que estarão sujeitos a condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal, como por exemplo, exercício físico intenso, exposição a altas temperaturas, uso concomitante de medicamentos com atividade anticolinérgica ou exposição a desidratação.

Efeito antiemético

Observou-se um efeito antiemético em estudos pré-clínicos com risperidona. Caso este efeito ocorra em seres humanos, pode camuflar os sinais e sintomas de sobredosagem de determinados medicamentos ou de patologias como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Compromisso renal e compromisso hepático

Os doentes com compromisso renal apresentam uma menor capacidade para eliminar a fração ativa antipsicótica do que os adultos com função renal normal. Os doentes com compromisso hepático apresentam aumentos da concentração plasmática da fração livre de risperidona (ver secção 4.2)

Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam frequentemente, fatores de risco para o TEV, quaisquer fatores de risco possíveis devem ser identificados antes e durante o tratamento com Risperidona Genedec e devem ser adotadas medidas preventivas adequadas.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Foi observada Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (SIFI) durante a cirurgia às cataratas em doentes tratados com medicamentos com efeito antagonista alfa-1a-adrenérgicos, tais como Risperidona Genedec (ver secção 4.8).

A SIFI pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia. O cirurgião oftálmico deverá ser informado da utilização atual ou passada de medicamentos com efeito antagonista alfa-1a-adrenérgico antes da cirurgia. O potencial benefício da interrupção da terapêutica bloqueadora alfa 1 antes da cirurgia às cataratas não foi estabelecido e deverá ser ponderado relativamente ao risco de interrupção da terapêutica antipsicótica.

População pediátrica

Antes de ser prescrita risperidona a uma criança ou adolescente com alterações de conduta, esta deve ser avaliada de forma completa para despistar causas físicas e sociais de comportamentos agressivos, tais como dor ou exigências externas inapropriadas.

O efeito sedativo da risperidona deve ser cuidadosamente monitorizado nesta população, devido a possíveis consequências na capacidade de aprendizagem. Uma alteração na hora de administração de risperidona pode melhorar o impacto da sedação nas capacidades de atenção das crianças e adolescentes.

A risperidona foi associada ao aumento do peso corporal médio e ao aumento do índice de massa corporal (IMC). Recomenda-se a determinação e registo do peso corporal antes do tratamento bem como a monitorização regular do peso durante o tratamento. Em extensões de estudos abertos de longa duração, as alterações na altura ocorreram de acordo com os valores expectáveis para a idade. O efeito do tratamento de risperidona a longo prazo na maturação sexual e na altura não foi estudado adequadamente.

Uma avaliação clínica regular do estado endocrinológico deve ser considerada devido ao potencial efeito da hiperprolactinemia prolongada no crescimento e maturação sexual, incluindo medição da altura, peso, maturação sexual, monitorização da função menstrual e outros potenciais efeitos relacionados com a prolactina.

Os resultados de um pequeno estudo observacional, pós-comercialização, mostraram que indivíduos com idades entre 8-16 anos, expostos à risperidona, apresentaram, em média, alturas superiores em aproximadamente 3,0 a 4,8 cm, em comparação com aqueles que receberam outros medicamentos anti- psicóticos atípicos. Este estudo não

foi adequado para determinar se a exposição à risperidona teve qualquer impacto na altura final na idade adulta, ou se o resultado foi devido a um efeito direto da risperidona no crescimento ósseo, ou ao efeito subjacente da própria doença no crescimento ósseo, ou o resultado de um melhor controlo da doença subjacente com o consequente aumento no crescimento linear.

Durante o tratamento com risperidona, deve também ser efetuado um exame regular de sintomas extrapiramidais e outras perturbações do movimento.

Para recomendações posológicas específicas em crianças e adolescentes ver secção 4.2.

Excipientes

Os comprimidos revestidos por película contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações Farmacodinâmicas

Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

Como com outros antipsicóticos, recomenda-se precaução quando a risperidona é prescrita com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT como os antiarrítmicos (por exemplo: quinidina, disopiramida, procainamida, propafenona, amiodarona, sotalol), antidepressivos tricíclicos (i.e., amitriptilina), antidepressivos tetracíclicos (i.e., maprotilina), alguns anti-histamínicos, outros antipsicóticos, alguns antimaláricos (i.e., quinina e mefloquina), e com medicamentos que causam desequilíbrios eletrolíticos (hipocaliemia, hipomagnesemia), bradicardia ou medicamentos que inibem o metabolismo hepático da risperidona. Esta lista é indicativa e não exaustiva.

Medicamentos de ação central e álcool

Risperidona deve ser usada com precaução em combinação com outras substâncias de ação central, incluindo álcool, opióides, anti-histamínicos e benzodiazepinas, devido ao aumento de risco de sedação.

Levodopa e agonistas da dopamina

Risperidona Genedec pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas da dopamina. Se esta combinação for necessária, particularmente na fase final da doença de Parkinson, deve ser prescrita a dose eficaz mais baixa de cada tratamento.

Medicamentos com efeito hipotensivo

Durante a pós-comercialização, tem sido observada hipotensão clinicamente relevante com o uso concomitante de risperidona e tratamentos anti-hipertensivos.

Paliperidona

O uso concomitante de Risperidona Genedec oral com paliperidona não é recomendado uma vez que a paliperidona é o metabolito ativo da risperidona, pelo que a combinação dos dois poderá levar ao aumento da exposição à fração ativa do antipsicótico.

Interações farmacocinéticas relacionadas

Os alimentos não afetam a absorção de Risperidona Genedec.

A risperidona é principalmente metabolizada através do CYP 2D6, e em menor grau pelo CYP 3A4. A risperidona e o seu metabolito ativo 9-hidroxi-risperidona são substratos da P-glicoproteína (P-gp). As substâncias que alteram a actividade da CYP 2D6, ou substâncias que inibem ou induzem fortemente a atividade do CYP 3A4 e/ou da P-gp, podem influenciar a farmacocinética da fração antipsicótica ativa da risperidona.

Inibidores fortes do CYP 2D6

A administração concomitante de Risperidona Genedec com um inibidor forte do CYP 2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas de risperidona, mas em menor grau do que a fração antipsicótica ativa. Doses mais elevadas de um inibidor forte do CYP 2D6 podem elevar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona (por exemplo, a paroxetina, ver abaixo). Espera-se que outros inibidores do CYP 2D6, como a quinidina, possam afetar as concentrações plasmáticas de risperidona de uma forma semelhante. O médico deve reavaliar a dose de Risperidona Genedec quando o tratamento concomitante com paroxetina, quinidina ou outro inibidor forte do CYP2D6, especialmente em doses mais elevadas, é iniciado ou suspenso.

Inibidores do CYP 3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante de Risperidona Genedec com um inibidor forte do CYP 3A4 e/ou da P-gp pode elevar substancialmente as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. O médico deve reavaliar a dose de Risperidona Genedec quando o tratamento concomitante com itraconazol ou outro inibidor forte do CYP 3A4 e/ou da P-gp é iniciado ou suspenso.

Indutores do CYP 3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante de Risperidona Genedec com um indutor forte do CYP 3A4 e/ou P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. O médico deve reavaliar a dose de Risperidona Genedec quando o tratamento concomitante com carbamazepina ou outro indutor forte do CYP 3A4 e/ou da P-gp é iniciado ou suspenso. Os indutores do CYP 3A4 exercem o seu efeito de uma forma dependente do tempo, e podem levar, pelo menos, 2 semanas a atingir o efeito máximo após introdução. Por outro lado, com a interrupção, a indução do CYP 3A4 pode levar pelo menos duas semanas a diminuir.

Medicamentos de forte ligação a proteínas

Quando Risperidona Genedec é tomado em conjunto com fármacos de forte ligação a proteínas, não há nenhum deslocamento clinicamente relevante de qualquer um dos fármacos das proteínas plasmáticas.

Se for usada terapêutica concomitante, deve ser consultada a informação sobre o metabolismo e eventual necessidade de ajuste da dosagem.

População Pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. A relevância dos resultados destes estudos na população pediátrica é desconhecida.

O uso combinado de psicoestimulantes (por exemplo, o metilfenidato) com Risperidona Genedec em crianças e adolescentes não alterou a farmacocinética e eficácia de Risperidona Genedec.

Exemplos

Exemplos de fármacos que potencialmente podem interagir ou que se comprovou não interagirem com a risperidona estão listados abaixo:

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética da risperidona

Antibacterianos:

- A eritromicina, um inibidor moderado do CYP 3A4 e inibidor da P-gp, não altera a farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.
- A rifampicina, um forte indutor do CYP 3A4 e um indutor de P-gp, diminuiu as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa.

Anticolinesterases:

- Donepezilo e galantamina, ambos substratos do CYP 2D6 e do CYP3A4, não apresentam um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

Antiepiléticos:

- A carbamazepina, um indutor forte do CYP 3A4 e do P-gp, mostrou diminuir os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa de Risperidona Genedec. Podem ser observados efeitos semelhantes com, por exemplo, fenitoína e fenobarbital, que também induzem as enzimas hepáticas CYP 3A4, assim como a glicoproteína P (P-gp).
- O topiramato reduz ligeiramente a biodisponibilidade da risperidona, mas não a da fração antipsicótica ativa. Desta forma, esta interação não deverá ter relevância clínica.

Antifúngicos:

- O itraconazol, um forte inibidor do CYP 3A4 e da P-gb, na dosagem de 200 mg/dia aumentou as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa em cerca de 70% em doses de risperidona de 2 a 8 mg/dia.
- O cetoconazol, um forte inibidor do CYP 3A4 e da P-gp, na dosagem de 200 mg/dia aumentou as concentrações plasmáticas de risperidona e reduziu as concentrações plasmáticas da 9-hidroxisperidona.

Antipsicóticos:

- As fenotiazinas, podem aumentar as concentrações plasmáticas de risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

Antivirais:

- Inibidores da protease: não há dados formais de estudo disponíveis, no entanto, uma vez que o ritonavir é um forte inibidor do CYP 3A4 e um fraco inibidor da CYP 2D6, o ritonavir e os inibidores da protease do ritonavir podem potencialmente aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

Beta-bloqueadores:

Alguns beta-bloqueadores podem aumentar os níveis plasmáticos da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

Bloqueadores dos canais de cálcio

- O verapamilo, um inibidor moderado do CYP 3A4 e um inibidor da P-gp, aumenta a concentração plasmática da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

Medicamentos gastrointestinais:

- Antagonistas dos receptores H2: cimetidina e ranitidina, ambos inibidores fracos do CYP 2D6 e do CYP 3A4, aumentaram a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente a da fração antipsicótica ativa.

Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos:

- A fluoxetina, um inibidor forte do CYP 2D6, aumenta a concentração plasmática de risperidona, mas em menor grau a da fração antipsicótica ativa.
- A paroxetina, um inibidor forte do CYP 2D6, aumenta as concentrações plasmáticas da risperidona, mas, em dosagens até 20 mg/dia, em menor grau as da fração antipsicótica ativa. Contudo, doses superiores de paroxetina podem elevar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.
- Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não as da fração antipsicótica ativa. A Amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa.
- A sertralina, um inibidor fraco da CYP 2D6, e a fluvoxamina, um inibidor fraco do CYP 3A4, em dosagens de até 100 mg/dia não estão associadas a alterações clinicamente significativas nas concentrações da fração antipsicótica ativa da

risperidona. Contudo, doses superiores a 100 mg/dia de sertralina ou fluvoxamina podem elevar as concentrações da fração ativa da risperidona.

Efeito da risperidona na farmacocinética de outros medicamentos

Antiepiléticos:

- A risperidona não apresenta um efeito clinicamente relevante na farmacocinética do valproato ou topiramato.

Antipsicóticos:

- O aripiprazol, um substrato do CYP 2D6 e do CYP3A4: a risperidona em comprimidos ou injetável não afetou a farmacocinética da soma do aripiprazol e do seu metabolito ativo, dehidroaripiprazol.

Glicosídeos digitálicos:

- A risperidona não apresenta um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da digoxina.

Lítio:

- A risperidona não apresenta um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lítio.

Uso concomitante de risperidona com furosemida

- Ver secção 4.4 referente ao aumento da mortalidade em doentes idosos com demência e a receber furosemida concomitantemente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados acerca do uso da risperidona em mulheres grávidas. A risperidona não demonstrou ser teratogénica nos estudos em animais, embora tenham sido observados outros tipos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo Risperidona Genedec) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reações adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em intensidade e duração. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação.

Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente.

Risperidona Genedec não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Se for necessário suspender a terapêutica durante a gravidez, esta não deve ser feita de forma repentina.

Amamentação

Nos estudos em animais, a risperidona e a 9-hidroxi-risperidona, são excretadas através do leite. Em humanos foi demonstrado que a risperidona e a 9-hidroxi-risperidona são também excretadas através do leite materno, em pequenas quantidades. Não existem dados sobre reações adversas em lactentes. Assim, as vantagens da amamentação devem ser consideradas face aos potenciais riscos para a criança.

Fertilidade

À semelhança de outros fármacos antagonistas dos recetores D2 da dopamina, Risperidona Genedec eleva os níveis de prolactina. A hiperprolactinemia pode suprimir a GnRH do hipotálamo, resultando na redução da secreção da gonadotropina pituitária. Este facto, por seu lado, pode inibir a função reprodutiva através da disfunção da esteroidogénese gonadal tanto em doentes do sexo feminino como do sexo masculino.

Não foram observados efeitos relevantes em estudos não clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Risperidona Genedec pode ter uma influência menor a moderada na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas devido a potenciais efeitos no sistema nervoso e efeitos visuais (ver secção 4.8). Assim, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir veículos automóveis, nem a operar máquinas, até que a sua suscetibilidade individual seja conhecida.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas com maior frequência (incidência $\geq 10\%$) são: Parkinsonismo, sedação/sonolência, cefaleia e insónia. As RAMs que aparentemente são dependentes da dose incluem o parkinsonismo e a acatisia.

Em baixo encontram-se todas as RAM notificadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização com risperidona por categoria de frequência estimada com base nos ensaios clínicos com Risperidona Genedec. Os seguintes termos e frequências são aplicados: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa medicamentosa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa medicamentosa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Infeções e infestações		pneumonia, bronquite, infecção das vias respiratórias superiores, sinusite, infecção do trato urinário, infecção do ouvido, influenza	infecção das vias respiratórias, cistite, infecção ocular, tonsilite, onicomiose, celulite no local da infecção, infecção viral, acarodermatite	infecção	
Doenças do sangue e do sistema linfático			neutropenia, redução da contagem de glóbulos brancos, trombocitopenia, anemia, redução do hematócrito, aumento da contagem de eosinófilos	Agranulocitose c	
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade	reação anafilática c	
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia a		secreção inapropriada de hormona antidiurética, presença de glucose na urina	
Doenças do metabolismo e da nutrição		aumento de peso, aumento do apetite, diminuição do apetite	diabetes mellitus b, hiperglicemia, polidipsia, diminuição de peso, anorexia, colesterolemia aumentada	Intoxicação por água c, hipoglicemia, hiperinsulinemia c, aumento dos triglicéridos no sangue	cetoacidose diabética

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa medicamentosa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia d	distúrbios do sono, agitação, depressão, ansiedade	mania, estado confusional, diminuição da libido, nervosismo, pesadelos	afeto embotado, anorgasmia	
Doenças do sistema nervoso	sedação/sonolência, parkinsonismo d, cefaleias	Acatisia d, distonia d, tonturas, discinesia d, tremor	discinésia tardia, isquemia cerebral, ausência de resposta a estímulos, perda de consciência, diminuição da consciência, convulsão d, síncope, hiperatividade psicomotora, distúrbios de equilíbrio, coordenação anormal, tonturas posturais, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, hipostesia, parestesia	síndrome neurolética maligna, perturbação cerebrovascular, coma diabético, titubação da cabeça	

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa medicamentosa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Afeções oculares		visão turva, conjuntivite	fotofobia, olho seco, hipersecreção lacrimal, hiperemia ocular	glaucoma, distúrbios do movimento ocular, rotação do olho, crostas na margem das pálpebras, síndrome de íris flácida (intraoperatória) c	
Afeções do ouvido e do labirinto			vertigens, acufenos, dor de ouvido		
Doenças cardíacas		taquicardia	fibrilhação auricular, bloqueio auriculoventricular, distúrbio da condução, intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, bradicardia, eletrocardiograma anormal, palpitações	arritmia sinusal	
Vasculopatias		hipertensão	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor	embolia pulmonar, trombose venosa	

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa medicamentosa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		dispneia, dor faringolaríngea, tosse, epistaxe, congestão nasal	pneumonia por aspiração, congestão pulmonar, congestão das vias respiratórias, crepitações, sibilos, disfonia, distúrbio respiratório	síndrome da apneia do sono, hiperventilação	
Doenças gastrointestinais		dor abdominal, desconforto abdominal, vômitos, náusea, obstipação, diarreia, dispepsia, xerostomia, dor de dentes	incontinência fecal, fecaloma, gastroenterite, disfagia, flatulência	pancreatite, obstrução intestinal, edema da língua, queilite	íleo
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		erupção cutânea, eritema	urticária, prurido, alopecia, hiperqueratose, eczema, pele seca, descoloração da pele, acne, dermatite seborreica, distúrbio cutâneo, lesão cutânea	erupção medicamentosa, caspa	angioedema

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa medicamentosa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Afeções musculoesqueléticas, ósseas e dos tecidos conjuntivos		espasmos musculares, dor musculoesquelética, dor nas costas, artralgia	aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, postura anormal, rigidez articular, edema articular, fraqueza muscular, dor no pescoço	rabdomiólise	
Doenças renais e urinárias		incontinência urinária	polaquiúria, retenção urinária, disúria		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				síndrome neonatal de privação de fármacos	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			disfunção erétil, alterações da ejaculação, amenorreia, distúrbio menstrual, ginecomastia, galactorreia, disfunção sexual, dor mamária, desconforto mamário, corrimento vaginal	priapismoc, atraso na menstruação, ingurgitamento mamário, aumento mamário, corrimento mamário	

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa medicamentosa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema d, pirexia, dor torácica, astenia, fadiga, dor	edema da face, arrepios, aumento da temperatura corporal, marcha anormal, sede, desconforto torácico, mal-estar geral, sensação anormal, desconforto	hipotermia, diminuição da temperatura corporal, algidez periférica, síndrome de privação de fármacos, induração c	
Afeções hepatobiliares			aumento das transaminases, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento de enzimas hepáticas	icterícia	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		quedas	dor relacionada com intervenção		

a Hiperprolactinemia, em alguns casos, pode conduzir a ginecomastia, perturbações menstruais, amenorreia, anovulação, galactorreia, distúrbios da fertilidade, diminuição da libido, disfunção erétil.

b Em ensaios controlados por placebo, foi notificada diabetes mellitus em 0,18% dos indivíduos tratados com risperidona comparativamente a uma taxa de 0,11% do grupo placebo. A incidência global de todos os ensaios clínicos foi de 0,43% em todos os indivíduos tratados com risperidona.

c Não observado nos ensaios clínicos com Risperidona Genedec mas observado na experiência pós-comercialização com risperidona.

d Podem ocorrer alterações extrapiramidais: Parkinsonismo (hipersecreção salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, hipersialorreia, rigidez em roda dentada, bradiscinesia, hipocinésia, máscara facial, contrações musculares, acinésia, rigidez da nuca, rigidez muscular, marcha de parkinson, reflexo globular anormal, tremor em repouso por Parkinson), acatísia, (acatísia, inquietude, hipercinésia e síndrome das

pernas irrequietas), tremor, discinesia (discinesia, contrações musculares, coreoatetose, atetose e mioclonia), distonia. Distonia inclui distonia, hipertonia, torcicolo, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, blefarospasmo, rotação ocular, paralisia da língua, espasmo facial, laringoespasmos, miotonia, opistótonos, espasmo da orofaringe, pleurotótono, espasmo da língua e trismus. Deve notar-se que estão incluídos vários sintomas que não têm necessariamente uma origem extrapiramidal. Insónia inclui: insónia inicial, insónia intermédia; Convulsão inclui: convulsões de grande mal; Distúrbio menstrual inclui: menstruação irregular, oligomenorreia; Edema inclui: edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

Efeitos indesejáveis observados com formulações de paliperidona

A paliperidona é um metabolito ativo da risperidona, assim, os perfis de reações adversas destes compostos (incluindo as formulações oral e injetável) são relevantes um para o outro. Para além das reações adversas acima mencionadas, as seguintes reações adversas têm sido observadas com o uso de medicamentos com paliperidona e são expectáveis que ocorram com Risperidona Genedec.

Cardiopatias: Síndrome de taquicardia postural ortostática

Efeitos de classe

Como com outros antipsicóticos, foram notificados no período pós-comercialização casos muito raros de prolongamento do intervalo QT com risperidona. Outros efeitos cardíacos relacionados com a classe notificados com antipsicóticos que prolongam o intervalo QT incluem arritmia ventricular, fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular, morte súbita, paragem cardíaca e Torsades de Pointes.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar e casos de trombose venosa profunda, foram notificados com medicamentos antipsicóticos - frequência desconhecida.

Aumento de peso

A proporção de doentes adultos com esquizofrenia tratados com Risperidona Genedec e placebo que atingiram o critério de mais de 7% de aumento de peso foram comparados em ensaios clínicos controlados com placebo de 6 a 8 semanas, revelando uma incidência superior estatisticamente significativa de aumento de peso com Risperidona Genedec (18%) comparado com placebo (9%). Num grupo de estudos controlados com placebo, de 3 semanas, em doentes adultos com mania aguda, a incidência de aumento de peso $\geq 7\%$ no endpoint foi comparável no grupo tratado com Risperidona Genedec

(2,5%) e no grupo tratado com placebo (2,4%) e foi ligeiramente superior no grupo com controlo ativo (3,5%).

Numa população de crianças e adolescentes com alterações da conduta e outras perturbações do comportamento, em ensaios clínicos de longa duração, o peso aumentou em média 7,3 kg após 12 meses de tratamento. O aumento de peso esperado para crianças com idades entre os 5 e os 12 anos de idade é de 3 a 5 kg por ano. Dos 12 aos 16 anos de idade, esta magnitude de aumento de 3 a 5 kg por ano mantém-se para as raparigas enquanto os rapazes aumentam aproximadamente 5 kg por ano.

Informação adicional para populações especiais

Abaixo descrevem-se as reações adversas medicamentosas que foram notificadas com maior incidência em doentes idosos com demência ou em doentes pediátricos do que na população adulta.

Doentes idosos com demência

Ataque isquémico transitório e acidente cerebrovascular foram RAMs notificadas em ensaios clínicos com uma frequência de 1.4% e 1.5%, respetivamente, em doentes idosos com demência. Adicionalmente, as seguintes RAMs foram notificadas com uma frequência $\geq 5\%$ em doentes idosos com demência e com uma frequência pelo menos duas vezes superior à encontrada noutras populações de adultos: infeção do trato urinário, edema periférico, letargia e tosse.

População pediátrica

Em geral, é expectável que as reações adversas nas crianças sejam semelhantes às observadas nos adultos. As seguintes RAMs foram notificadas com uma frequência $\geq 5\%$ em doentes pediátricos (5 a 17 anos) e com uma frequência pelo menos duas vezes superior é encontrada em ensaios clínicos em adultos: sonolência/sedação, fadiga, cefaleia, aumento do apetite, vômito, infeção do trato respiratório superior, congestão nasal, dor abdominal, tonturas, tosse, pirexia, tremor, diarreia e enurese. O efeito do tratamento com risperidona a longo prazo na maturação sexual e no peso não foi adequadamente estudado (ver secção 4.4, “População pediátrica”)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em geral, os sinais e sintomas descritos são aqueles resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da risperidona. Estes incluem sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, e sintomas extrapiramidais. Em caso de sobredosagem, foi notificado prolongamento do intervalo QT e convulsões. Casos de Torsade de Points foram notificados em associação com sobredosagem combinada de Risperidona Genedec e paroxetina.

Em casos de sobredosagem aguda deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de múltiplos fármacos.

Tratamento

Devem ser estabelecidas e mantidas desimpedidas as vias aéreas assegurando uma oxigenação e ventilação adequadas. Recomenda-se lavagem gástrica (após entubação, se o doente estiver inconsciente) e administração de carvão ativado juntamente com um laxante, apenas quando o fármaco tiver sido ingerido há menos de uma hora. Deve iniciar-se de imediato monitorização cardiovascular e deverá incluir monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias.

Não existe nenhum antídoto específico para Risperidona Genedec. Assim, recomenda-se o uso de medidas de suporte adequadas. A hipotensão e colapso circulatório devem ser tratados com medidas adequadas tais como administração intravenosa de fluídos e/ou agentes simpaticomiméticos. No caso de sintomas extrapiramidais graves, deve ser administrado um medicamento anticolinérgico. Recomenda-se supervisão e monitorização clínica contínuas até que o doente recupere.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.9.2. Sistema nervoso central. Psicofármacos. Antipsicóticos.

Código ATC: N05AX08

Mecanismo de ação

A risperidona é um antagonista seletivo monoaminérgico com propriedades únicas. Apresenta elevada afinidade para os recetores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂. A risperidona liga-se igualmente aos recetores alfa₁-adrenérgicos e, com uma afinidade mais baixa, aos recetores histaminérgicos H₁ e alfa₂-adrenérgicos. A risperidona não possui nenhuma afinidade para os recetores colinérgicos. Embora a risperidona seja um potente antagonista dos recetores D₂, sendo considerado como passível de melhorar os sintomas positivos da esquizofrenia, causa menos depressão da atividade motora e indução de catalepsia que os neurolépticos convencionais. O equilíbrio no antagonismo da serotonina e dopamina a nível central permite alargar a atividade terapêutica deste fármaco aos sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia, bem como pode reduzir a possibilidade de aparecimento de efeitos extrapiramidais.

Efeitos farmacodinâmicos

Eficácia clínica

Esquizofrenia

A eficácia da risperidona no tratamento a curto prazo da esquizofrenia foi estabelecida em quatro estudos, com 4 a 8 semanas de duração, que incluíram 2500 doentes com critérios DSM – IV para a esquizofrenia. No ensaio controlado com placebo, de 6 semanas, envolvendo a titulação da risperidona em doses até 10mg/dia administradas duas vezes por dia, a risperidona foi superior ao placebo na pontuação global da escala Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). No ensaio controlado com placebo, de 8 semanas, envolvendo 4 doses fixas de risperidona (2,6,10 e 16 mg/dia, administrada duas vezes ao dia) todos os 4 grupos de risperidona foram superiores ao placebo na pontuação global da escala Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). No ensaio comparativo de doses de 8 semanas, envolvendo 5 doses fixas de risperidona (1, 4, 8, 12 e 16mg/dia, administrada duas vezes ao dia) os grupos com dose de risperidona de 4, 8 e 16 mg/dia foram superiores ao grupo com dose de 1 mg de risperidona, na pontuação global na escala PANSS. No ensaio comparativo de doses controlado com placebo de 4 semanas, envolvendo duas doses fixas de risperidona (4 e 8 mg/dia administrada uma vez ao dia) ambos os grupos foram superiores ao placebo em várias medidas PANSS incluindo PANSS total e medidas de resposta (pontuação total >20% de redução da pontuação total da PANSS). Num ensaio clínico de longa duração, predominantemente em adultos em ambulatório preenchendo os critérios da DSM–IV

para a esquizofrenia e que se encontravam clinicamente estáveis há pelo menos 4 semanas, com um medicamento antipsicótico, foram aleatorizados para risperidona 2 a 8 mg/dia ou para haloperidol, para um a dois anos de observação até recaída. Doentes tratados com risperidona apresentaram um tempo significativamente superior até recaída durante este período quando comparado com aqueles tratados com haloperidol.

Episódios maníacos na doença bipolar

A eficácia da risperidona em monoterapia no tratamento agudo de episódios maníacos associados a perturbação bipolar I foi demonstrada em 3 estudos controlados com placebo, duplamente cegos, em monoterapia em aproximadamente 820 doentes que apresentavam perturbação bipolar I com base nos critérios DSM –IV. Nos três estudos, a risperidona 1 a 6 mg dia (dose inicial 3 mg em dois estudos e 2 mg num estudo) demonstrou ser significativamente superior ao placebo no parâmetro de avaliação primário pré-estabelecido, isto é, alteração basal no total da pontuação da escala Young Mania Rating Scale (YMRS), na semana 3. Os resultados de eficácia secundários foram geralmente consistentes com o resultado primário. A percentagem de doentes com uma diminuição $\geq 50\%$ da pontuação total YMRS, do início às três semanas, foi significativamente superior para a risperidona quando comparado com placebo. Um dos três estudos incluiu um braço com haloperidol e uma fase de manutenção duplamente cega de 9 semanas. A eficácia manteve-se durante o período de manutenção do tratamento de 9 semanas. A alteração desde o início da pontuação total YMRS demonstrou uma melhoria contínua e foi comparável entre a risperidona e o Haloperidol, na semana 12.

A eficácia da risperidona associada a estabilizadores do humor, no tratamento da mania aguda, foi demonstrada em 1 de 2 estudos duplamente cegos de 3 semanas em aproximadamente 300 doentes, os quais cumpriam os critérios DSM-IV para a perturbação bipolar I. Num estudo de 3 semanas, a risperidona em doses de 1 a 6 mg/dia iniciando com 2 mg/dia, em associação com lítio ou valproato foi superior ao lítio ou valproato isolados no parâmetro de avaliação primário pré-estabelecido, isto é, variação basal na pontuação total da YMRS na semana 3. Num segundo estudo de três semanas, a risperidona em doses de 1 a 6 mg/dia, iniciando com 2 mg/dia combinado com lítio, valproato ou carbamazepina não foi superior ao lítio, valproato ou carbamazepina isolados na redução da pontuação total da YRMS. Uma possível explicação para a falha deste estudo foi a indução da depuração da risperidona e da 9-hidroxi-risperidona pela carbamazepina, conduzindo a níveis subterapêuticos da risperidona e da 9-hidroxi-risperidona. Quando o grupo da carbamazepina foi excluído numa análise post-hoc, a risperidona combinada com lítio ou valproato foi superior ao lítio ou valproato isolados na redução da pontuação total da YRMS.

Agressividade grave na demência

A eficácia da risperidona no tratamento de sintomas comportamentais e psicológicos da demência (BPSD), os quais incluem perturbações do comportamento, tais como agressividade, agitação, psicose, atividade e distúrbios afetivos, foi demonstrada em três estudos controlados com placebo duplamente cegos, em 1150 doentes idosos com demência. Um estudo inclui doses fixas de risperidona de 0,5, 1 e 2 mg/dia. Dois estudos de dose flexível incluíram grupos com doses de risperidona num intervalo de 0,5 a 4 mg/dia e 0,5 a 2 mg/dia, respetivamente. A risperidona demonstrou eficácia estatisticamente significativa e clinicamente importante no tratamento da agressividade e demonstrou ser menos consistente no tratamento da agitação e psicose em doentes idosos com demência (medido pela escala Behavioural Pathology in Alzheimer's Rating Scale (BEHAVE-AD) e pela escala Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)). O efeito do tratamento da risperidona foi independente da pontuação da escala Mini –Mental State Examination (MMSE) e, conseqüentemente, da gravidade da demência; das propriedades sedativas da risperidona; da presença ou ausência de psicose; e do tipo de demência (demência do tipo Alzheimer, vascular ou mista). (ver secção 4.4)

População pediátrica

Alterações da conduta

A eficácia da risperidona no tratamento a curto prazo de comportamentos disruptivos (CD) foi demonstrada em dois estudos controlados com placebo duplamente cegos em aproximadamente 240 doentes, com idades entre os 5 e os 12 anos com um diagnóstico com base na DSM-IV de CD e função intelectual limiar ou atraso mental ligeiro a moderado/perturbação da aprendizagem. Nos dois estudos, a risperidona em doses entre 0,02 e 0,06mg/kg/dia foi significativamente superior ao placebo no parâmetro de avaliação primário pré-estabelecido, isto é, a alteração basal na pontuação da subescala Conduct Problem do questionário Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF), na semana 6.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A risperidona é metabolizada em 9-hidroxi-risperidona, a qual possui uma atividade farmacológica idêntica à risperidona (ver Biotransformação e Eliminação).

Absorção

A risperidona é totalmente absorvida após administração por via oral, atingindo as concentrações plasmáticas máximas em 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta da risperidona é 70% (CV=25%). A biodisponibilidade oral relativa da risperidona a partir de um comprimido é de 94% (CV10%) comparada com uma solução. Uma vez que a sua absorção não é influenciada pelos alimentos, a risperidona pode ser administrada às refeições ou fora destas. Na maioria dos doentes, a risperidona atinge o estado

estacionário em 1 dia. O estado estacionário da 9-hidroxi-risperidona é atingido após 4-5 dias da administração.

Distribuição

A risperidona é rapidamente distribuída. O volume de distribuição é de 1-2 l/kg. No plasma, a risperidona liga-se à albumina e à alfa1-glicoproteína ácida. A ligação às proteínas plasmáticas da risperidona é de 90% e da 9-hidroxi-risperidona é de 77%.

Biotransformação e Eliminação

A risperidona é metabolizada pelo CYP 2D6 em 9-hidroxi-risperidona, a qual apresenta uma atividade farmacológica idêntica à da risperidona. A risperidona e a 9-hidroxi-risperidona formam em conjunto a fração antipsicótica ativa. O CYP 2D6 está sujeito a polimorfismos genéticos. Metabolizadores rápidos do CYP 2D6 convertem a risperidona rapidamente em 9-hidroxi-risperidona, enquanto que os metabolizadores lentos do CYP 2D6 convertem-na muito mais lentamente. Apesar de os metabolizadores rápidos apresentarem concentrações de risperidona inferiores e concentrações de 9-hidroxi-risperidona superiores aos metabolizadores lentos, as farmacocinéticas da risperidona e da 9-hidroxi-risperidona combinadas, isto é, da fração antipsicótica ativa após dose única ou doses múltiplas, são semelhantes entre metabolizadores rápidos e lentos do CYP 2D6.

Uma outra via metabólica da risperidona é a N-desalquilação. Estudos in vitro em microssomas hepáticos humanos demonstraram que a risperidona em concentrações clinicamente relevantes não inibe substancialmente o metabolismo de fármacos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 e CYP 3A5. Uma semana após a administração, 70% da dose é excretada na urina e 14% nas fezes. Na urina, a risperidona e a 9-hidroxi-risperidona representam 35-45% da dose. A percentagem restante é constituída por metabolitos inativos. Após administração oral em doentes psicóticos, a risperidona é eliminada, apresentando uma semivida de cerca de 3 horas. A semivida de eliminação da 9-hidroxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa é de 24 horas.

Linearidade/não-linearidade

Os níveis plasmáticos da risperidona são proporcionais às doses terapêuticas.

Idosos, compromisso hepático e renal

Num estudo FC de dose única, a risperidona mostrou um aumento médio de 43% das concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa, uma semivida 38% superior e a redução de 30% na depuração da fração antipsicótica ativa nos doentes idosos. Em adultos com doença renal moderada, a depuração da fração ativa foi ~48% da depuração em jovens adultos saudáveis. Em adultos com doença renal grave, a depuração da fração ativa foi ~31% da depuração em jovens adultos saudáveis. A semivida da fração ativa foi de 16,7 h em jovens adultos, 24,9 h em adultos com doença renal moderada (ou ~1,5 vezes maior do que em jovens adultos) e 28,8 h em doentes com doença renal grave (ou ~1,7 vezes maior do que jovens adultos). As concentrações plasmáticas de risperidona foram normais em doentes com insuficiência hepática, mas a concentração média da fração livre da risperidona no plasma sofreu um aumento de 37,1%.

A depuração oral e semi-vida de eliminação da risperidona e da fração ativa em adultos com insuficiência hepática moderada e grave não foram significativamente diferentes dos parâmetros em jovens adultos saudáveis.

População pediátrica

Em crianças, a farmacocinética da risperidona, 9-hidroxi-risperidona e da fração ativa é idêntica à observada em adultos.

Género, raça e hábitos tabágicos

A análise farmacocinética da população revelou que não existem efeitos aparentes do género, raça ou hábitos tabágicos, na farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade subcrónica, nos quais a administração foi iniciada em ratos e cães sexualmente imaturos, foram observados efeitos dose-dependentes a nível do trato genital de fêmeas e machos, e na glândula mamária. Estes efeitos estiveram relacionados com o aumento dos níveis de prolactina, resultantes do bloqueio pela risperidona da atividade dos recetores D2 da dopamina. Adicionalmente, estudos de culturas de tecidos sugerem que o crescimento celular de tumores mamários humanos, podem ser estimulados pela prolactina. A risperidona não foi teratogénica em ratos e coelhos. Em estudos de reprodução em ratos com risperidona, foram observados efeitos adversos no comportamento reprodutivo dos progenitores e no peso à nascença e na sobrevivência da prole. Em ratos, a exposição intrauterina à risperidona foi associada a défices cognitivos na vida adulta. Outros antagonistas da dopamina causaram efeitos negativos na aprendizagem e desenvolvimento motor na prole, quando administrados a animais em gestação. Num estudo de toxicidade realizado em ratos jovens foi observado um aumento da mortalidade das crias e atraso no desenvolvimento físico.

Num estudo de 40 semanas realizado com cães jovens, houve um atraso na maturação sexual. Com base na AUC, verificou-se que o crescimento dos ossos longos não foi afetado nos cães quando sujeitos a 3,6 vezes a exposição máxima em humanos, para adolescentes (1,5mg/dia); enquanto nos adolescentes foram observados efeitos nos ossos longos e na maturação sexual, quando sujeitos a 15 vezes a exposição máxima em humanos.

A risperidona não demonstrou ser genotóxica numa bateria de testes. Em estudos orais de carcinogenicidade com a risperidona, em ratos e ratinhos, foram observados aumentos de adenomas da glândula pituitária (ratinhos), adenomas endócrinos do pâncreas (ratos) e adenomas da glândula mamária (ambas as espécies). Estes tumores podem estar relacionados com o antagonismo prolongado da dopamina D2 e com a hiperprolactinemia. Em termos de risco para o homem, a relevância da descoberta destes tumores em roedores é desconhecida. Modelos animais in vitro e in vivo demonstraram que altas doses de risperidona podem provocar o prolongamento do intervalo QT, que tem sido associado a um aumento teórico do risco de Torsades de Pointes, nos doentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose

Celulose Microcristalina

Amido pré-gelatinizado

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 6 cps

Macrogol 6000

Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 20 ou 60 comprimidos revestidos por película, acondicionados em blister de PVC/PVDC/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Decomed Farmacêutica, Lda.
Rua Sebastião e Silva, n.º 56
2745-838 Massamá
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5308788 - 20 comprimidos revestidos por película, 1 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5308887 - 60 comprimidos revestidos por película, 1 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5308986 - 20 comprimidos revestidos por película, 2 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5309083 - 60 comprimidos revestidos por película, 2 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5309182 - 20 comprimidos revestidos por película, 3 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5309281 - 60 comprimidos revestidos por película, 3 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5309380 - 20 comprimidos revestidos por película, 4 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5309489 - 60 comprimidos revestidos por película, 4 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de janeiro de 2005

Data da renovação da autorização: 12 de agosto de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/11/2018