

RISPERIDONA – propunere protocol

1. Denumire stiintifică: RISPERIDONUM
2. Forme de prezentare
Comprimate filmate 1, 2, 3, 4 mg (1).
Comprimate orodispersabile 0.5, 1, 2, 3, 4 mg (1).
Solutie orala 1mg/ml (1).
Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 25 mg, 37.5 mg, 50 mg (1).
3. Clasa de medicamente
Antipsihotic atipic.(4, 5).
4. Profil farmacologic
Efect antagonist pe receptorii dopaminergici D2 , D3, D4, pe receptorii serotoninergici 5HT2A , 5HT7 , pe receptorii adrenergici alfa 1 si alfa 2c și receptorii histaminici H1 (4, 5). Afinitatea este minima pentru receptorii muscarinici, D1 si 5HT1 (6).
5. Farmacocinetică
Timp mediu de înjumătățire de 20-24 ore pentru forma orala si 3-6 zile pentru forma injectabila cu eliberare prelungita (2,5).
Starea de echilibru plasmatic este atinsă în 2-3 zile pentru forma orala si 6-8 saptamani pentru forma injectabila cu eliberare prelungita (3).
Este metabolizată de enzima hepatica CYP450 2D6 (5).
Biodisponibilitatea este de aproximativ 70% (6).
6. Mecanism de actiune
Blochează receptorii dopaminergici D2, cu efect pe simptomele psihotice; prin acțiune la nivelul striatului, poate cauza efecte adverse motorii.
Blochează receptorii serotoninergici 5-HT2A, probabil cu efect asupra simptomelor afective si cognitive din schizofrenie. Totodată, antagonizarea receptorilor 5HT2A stimulează neurotransmisia dopaminergică la nivel nigrostriat, mezocortical și tuberoinfundibular, diminuându-se astfel riscul unor efecte adverse extrapiramidale.
7. Indicatii principale
 - a) Forma orala:
Indicatie a clasei de medicamente: schizofrenie și alte psihoze.
Indicatii principale:
 - Schizofrenie (EMA, ANMDM, FDA) (1, 16, 17, 18, 19, 20).
 - Episoade maniacale moderate pana la severe asociate tulburarii bipolare (EMA, ANMDM) (1, 16, 18, 19, 20), episoade maniacale si mixte asociate

tulburării afective bipolare I în monoterapie sau în asociere cu litiu sau valproat de sodiu (FDA) (17).

- 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 non-farmacologice și unde există riscul de autovătămare sau de vătămare a altora (EMA, ANMDM) (1, 16, 18, 19, 20).

Alte indicații:

- Psihoze (20), psihoze acute și cronice (19), alte tulburări psihotice (5), tulburarea schizoafectivă (14).
- Tulburarea afectivă bipolară: episodul maniaco și episodul mixt – atât în monoterapie cât și asociat litiului sau valproatului de sodiu (5,9,10,14) episod maniaco cu elemente mixte (15).
- Tulburarea afectivă bipolară: tratament de menținere în monoterapie sau în asociere cu litiu sau valproat de sodiu (9,10,14) în asociere pentru menținere după un episod cu elemente mixte (15).
- Episodul depresiv: medicație adjuvantă (formă orală) în cazurile de răspuns parțial sau lipsa de răspuns la tratamentul antidepressiv (2, 14) recomandare de nivel unu (11, 21).
- Tulburarea de anxietate generalizată: augmentarea tratamentului antidepressiv (SSRI) cu risperidona formă orală pentru pacienții rezistenți la tratamentul antidepressiv (12, 22).
- Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC): augmentarea tratamentului antidepressiv, pentru pacienții cu răspuns parțial sau intoleranță la doze mai mari de antidepressive, și pentru pacienții cu TOC rezistentă la tratamentul cu SSRI. (2,12,14, 22, 26).
- Tulburarea de personalitate borderline (TPB): pentru simptome ale TPB inclusiv tulburări ale percepției și gândirii (2,13,14), eficacitatea neurolepticelor atipice în TPB nivel de evidență B (23).
- Tulburarea de personalitate schizotipală. (6,14).
- Delirium (3, 24, 25).
- Tulburarea afectivă bipolară: episodul depresiv (5).
- Tulburări asociate cu dificultăți în controlul impulsurilor (5).

b) Forma injectabilă intramusculară cu eliberare prelungită:

- Schizofrenie (FDA) (17), Schizofrenie pentru tratament de menținere la pacienții stabiliți în mod curent cu antipsihotice administrate oral (EMA, ANMDM) (1, 16, 18, 20), Schizofrenie și alte psihoze la pacienții care tolerează tratamentul oral cu risperidona (19).
- Tulburarea afectivă bipolară I: tratament de menținere în monoterapie sau în asociere cu litiu sau cu valproat de sodiu (FDA) (5, 8, 9,17) de primă linie (9).

Doze:

În mod uzual efectul maxim se obține la o doză cuprinsă între 4 și 8 mg/zi.
Doza maximă admisă este de 16 mg/zi.

Forma orală se poate administra în una sau două prize zilnic, iar forma injectabilă cu eliberare prelungită se administrează la un interval de 2 săptămâni. În primele 3 săptămâni de administrare a formei injectabile cu eliberare prelungită se administrează concomitent și forma orală a produsului.

8. Efecte adverse(1)

Pot apărea următoarele reacții adverse la administrarea risperidonei:

a. Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Dificultăți în adormire sau în menținerea somnului.
- Parkinsonism. Această afecțiune poate include: mișcări încetinite sau afectate, senzație de rigiditate sau încordare a mușchilor (ceea ce face ca mișcările să fie sacadate) și uneori chiar o senzație de înghețare a mișcării, apoi reluarea acesteia.
- Somnolență sau scădere a stării de vigilență.
- Durere de cap.

b. Frecvente

- Pneumonie, infecție în piept (bronșită), simptome de răceală, infecție a sinusurilor, infecție urinară, infecție la urechi, simptome asemănătoare gripei.
- Creșterea concentrațiilor din sânge ale prolactinei.
- Creștere a greutății corporale, creștere a apetitului, scădere a apetitului.
- Tulburări ale somnului, iritabilitate, depresie, anxietate, neliniște.
- Distonie: această afecțiune presupune contracții musculare involuntare lente sau susținute.
- Amețeli
- Dischinezie: este o afecțiune care implică mișcări involuntare ale mușchilor, inclusiv mișcări repetitive, spastice sau convulsive, sau contracții musculare.
- Tremor (tremurături)
- Vedere încețoșată, infecție a ochilor sau ochi roșii.
- Bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială crescută, senzație de lipsă de aer.
- Durere în gât, tuse, sângerare nazală, nas înfundat.
- Durere abdominală, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, indigestie, uscăciune a gurii, durere de dinți.
- Erupecii trecătoare pe piele, înroșire a pielii.
- Spasme ale mușchilor, durere de oase sau mușchi, durere de spate, durere la nivelul articulațiilor.
- Incontinență urinară (lipsa controlului urinării).
- Umflare a trunchiului, brațelor sau picioarelor; febră, durere în piept, slăbiciune, fatigabilitate (oboseală), durere.
- Cădere.

9. Supradoză(1,5)

În caz de supradoză este posibil să apară somnolență sau oboseală, mișcări anormale ale corpului, probleme în a sta în picioare și de mers, amețelă din cauza tensiunii arteriale mici, sau să aveți bătăi anormale ale inimii sau convulsii.

10. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut(1,5)

-afectare renala si hepatica

Indiferent de boala care trebuie tratată, dozele de inițiere și cele de întreținere trebuie înjumătățite. Creșterile dozei trebuie să fie mai lente la acești pacienți. Risperidona trebuie utilizată cu precauție la această grupă de pacienți. Se inițiază tratamentul cu 1 mg zilnic în 2 administrări pentru prima săptămână și se continuă cu 2 mg zilnic în 2 administrări din a 2-a săptămână. Forma injectabilă cu administrare prelungită nu trebuie administrată decât din momentul în care pacientul demonstrează că poate tolera o doză orală de cel puțin 2 mg/zi.

-afectare cardiacă

Risperidona trebuie utilizată cu precauție datorită riscului de hipotensiune ortostatică.

-vârstnici

Doza de inițiere a tratamentului este de 1 mg risperidona/zi în 2 administrări, creșterea dozelor se face prudent. Tratamentul cu risperidona la vârstnici se asociază cu un risc crescut de evenimente cerebrovasculare

-sarcină (inclusiv risc de teratogenicitate), alăptare

Sarcina

Categorie de risc C (Unele studii pe animale au evidențiat prezența unor reacții adverse; nu sunt disponibile studii controlate la om).

Nu se recomandă administrarea risperidonei în cursul sarcinii, însă, dacă tratamentul antipsihotic este necesar, utilizarea risperidonei poate fi mai sigură decât cea a stabilizatorilor afectivi.

Alăptare

Risperidona se regăsește în laptele matern. Copiii alăptați la sân de către mamele aflate în tratament cu risperidona trebuie monitorizați atent.

11. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc).

Următoarele medicamente pot reduce efectul risperidonei:

- rifampicină (un medicament pentru tratamentul unor infecții).
- carbamazepină, fenitoină, (medicamente pentru tratamentul epilepsiei).
- fenobarbital. Dacă începeți sau încetați să luați astfel de medicamente este posibil să aveți nevoie de o doză diferită de risperidonă.

Următoarele medicamente pot accentua efectul risperidonei:

- chinidină (utilizată pentru tratamentul anumitor tipuri de boli de inimă).
- antidepresive cum sunt paroxetina, fluoxetina, antidepresive triciclice.
- medicamente cunoscute sub numele de beta-blocante (utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari).
- fenotiazine (de exemplu utilizate pentru tratamentul psihozei sau pentru a vă calma).
- cimetidină, ranitidină (inhibitoare ale acidității gastrice).
- itraconazol și ketoconazol (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice).
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV/SIDA, cum este ritonavir.
- verapamil, un medicament utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și/sau al ritmului anormal al inimii.

- sertralină și fluvoxamină, medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei și al altor tulburări psihice.

Referințe:

1. ANMDM – Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman
Rezumatul caracteristicilor produsului.
https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_6195_14.02.06.pdf.
https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_6875_22.09.14.pdf
https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_6876_22.09.14.pdf
https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_3588_18.07.11.pdf?anmPage=1362&ID=27258
2. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry.-Eleventh edition I Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz.
3. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry / David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur. – 12th edition.
4. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology; Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th edition , Cambridge University Press
5. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide 5th ed. New York, NY, US: Cambridge University Press, 2014.
6. Fundamentals of Clinical Psychopharmacology, fourth edition, edited by Ian M Anderson and R Hamish Mcallister-Williams, 2016 by British Association of Psychopharmacology.
7. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 4th Edition. Edited by Schatzberg AF and Nemeroff CB, American Psychiatric Publishing, 2009.
8. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder.
9. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013.
10. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007.
11. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder.
12. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders#First Revision.
13. American Psychiatric Association PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder.

14. Schatzberg, Manual of Clinical Psychopharmacology-American Psychiatric Publishing 2015.
15. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and longterm treatment of mixed states in bipolar disorder.
16. EMA European Medicines Agency
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Risperdal/human_referral_000022.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Risperdal_30/WC500007979.pdf
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Risperdal_Consta/human_referral_000027.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Risperdal_Consta_30/WC500008170.pdf
17. FDA U.S. Food and Drug Administration https://www.fda.gov/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020272s078.020588s066.021444s052lbl.pdf RISPERDAL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021346s056lbl.pdf RISPERDAL CONSTA
18. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Risperidone 0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg & 6mg Fil-coated tablets. Aug 15, 2011.
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con126093.pdf>
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1524197071167.pdf>
19. British National Formulary BNF 73, British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society, BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2017, www.bnf.org www.evidence.nhs.uk
20. Lista Protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare - actualizate la 16.11.2017, p859, <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>
21. Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(2): 67-104.
22. Bandelow B. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-

Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision, The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312

23. Herpertz S.C. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(4): 212-244.

24. Paula Trzepacz et al., American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium, 1999.

25. Cook IA: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2004. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm

26. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2007. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.