

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

RISSET/РИСЕТ 1 mg филм-обложени таблети
RISSET/РИСЕТ 2 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

РИСЕТ 1 mg филм-обложени таблети: Една филм-обложена таблета содржи 1 mg рisperидон.

РИСЕТ 2 mg филм-обложени таблети: Една филм-обложена таблета содржи 2 mg рisperидон.

Ексципиенси:

РИСЕТ 1 mg филм-обложени таблети: Една филм-обложена таблета содржи 154 mg лактоза.

РИСЕТ 2 mg филм-обложени таблети: Една филм-обложена таблета содржи 153 mg лактоза.

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети

Рисет 1 mg таблетите се бели, тркалезни, благо заоблени таблети, со дијаметар од околу 8 mm и со дебелина околу 3,5 mm, со ознака RIS 1 и разделна линија на едната страна и со разделна линија на другата страна.

Рисет 2 mg таблетите се жолто-кафени, тркалезни, благо заоблени таблети, со дијаметар од околу 8 mm и дебелина околу 3,5 mm, со ознака RIS 2 и разделна линија на едната страна и со разделна линија на другата страна.

Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- Рисет е индициран за лекување на шизофренија.
- Рисет е индициран за лекување на умерени до тешки манични епизоди поврзани со биполарни растројства.
- Рисет е индициран за краткотрајно лекување (до 6 недели) на перзистентна агесија кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција, без одговор на нефармаколошки методи на лекување, и кога постои ризик од самоповредување или од повредување на другите.



- Рисет е индициран за краткотрајно симптоматско лекување (до 6 недели) на перзистентна агресија, кај деца над 5-годишна возраст и кај адолесценти со нарушено однесување и потпросечни интелектуални способности или со ментална ретардација дијагностицирана според DSM-IV критериум, кај кои тежината на агресијата или другите облици на нарушено однесување имаат потреба од фармаколошко лекување. Фармаколошкото лекување треба да биде дел од интегралната сеопфатна програма на лекување, вклучувајќи психосоцијална и едукативна интервенција. Се препорачува лекувањето со рисперидон да биде препишано од специјалист по детска неврологија или од психијатар за деца и за адолесценти или од лекар едуциран за лекување на нарушувања на однесувањето кај деца и кај адолесценти.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Шизофренија

Возрасни:

Рисет може да се дава еднаш или двапати дневно.

Терапијата потребно е да се започне со 2 mg рисперидон дневно. Вториот ден дозата може да се зголеми на 4 mg на ден.

Потоа, дозата може да остане непроменета, односно доколку е потребно може и понатака да се прилагодува на секој индивидуален пациент. Поголемиот број на пациенти ќе имаат корист од дневни дози меѓу 4 и 6 mg. Кај некои пациенти потребна е побавна фаза на титрација, пониска почетна доза и доза на одржување.

Дозите поголеми од 10 mg на ден не се покажале поефикасни од помалите дози, и можат да предизвикаат зголемена инциденција на екстрапирамидални симптоми. Безбедноста на дози над 16 mg/ден не е испитана и затоа не се препорачува нивно користење.

Постари лица

Се препорачува почетна доза од 0,5 mg двапати дневно. Ова дозирање може да се прилагодува индивидуално, со зголемувања од 0,5 mg двапати дневно, до конечна доза од 1 до 2 mg двапати дневно.

Педијатриска популација

Лекувањето со рисперидон не се препорачува за деца помлади од 18 годишна возраст со шизофренија, поради недостиг на податоци за ефикасноста.

Манични епизоди при биполарни растројство

Возрасни

Рисет треба да се дава еднаш дневно, со почетна доза од 2 mg. Доколку е потребно, дозата треба да се прилагодува така да се зголемува за 1 mg на ден, во интервали кои не се помали од 24 часа. Рисперидон може да се администрира во флексибилни дози во опсег од 1 mg до 6 mg дневно со цел да се оптимизира за секој пациент нивото на ефикасност и подносливост. Дневни дози на лекот, кои се над 6 mg рисперидон не се испитани кај пациенти со манични епизоди.



Како и кај сите симптоматски третмани, континуираната употреба на Рисет потребно е редовно да се следи и евалуира.

Постари лица

Се препорачува почетна доза од 0,5 mg двапати дневно. Оваа доза може да се прилагодува индивидуално, со зголемувања на дозата од 0,5 mg двапати дневно до конечна доза од 1 до 2 mg двапати дневно. Поради ограниченото клиничко искуство кај постари лица, потребна е претпазливост кај оваа возрастна група.

Педијатриска популација

Лекување на биполарна манија со рисперидон не се препорачува кај деца помлади од 18 годишна возраст, поради недостиг на податоци за ефикасноста.

Перзистентна агресија кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција

Се препорачува почетна доза од 0,25 mg двапати дневно. Оваа доза може да се прилагодува индивидуално, со зголемувања на дозата од по 0,25 mg двапати дневно, не почесто од секој втор ден, по потреба. За најголем број пациенти оптимална доза изнесува 0,5 mg двапати дневно. Сепак, кај некои пациенти може да има потреба од дози и до 1 mg двапати дневно.

Кај пациентите со перзистентна агресивност при Алцхајмерова деменција не треба да се применува Рисет подолго од 6 недели. За време на лекувањето, пациентите потребно е почесто и редовно да се евалуираат, како и да се процени потребата за продолжување на терапијата.

Нарушувања на однесувањето

Деца и адолесценти од 5 до 18 годишна возраст

За пациентите со телесна тежина ≥ 50 kg се препорачува почетна доза од 0,5 mg еднаш дневно. Оваа доза може индивидуално да се зголемува, не почесто од секој втор ден за 0,5 mg дневно, по потреба. За најголем број пациенти, оптимална доза изнесува 1 mg еднаш дневно. Сепак, кај некои пациенти може да биде доволна доза од 0,5 mg еднаш дневно, додека кај некои може да има потреба од 1,5 mg еднаш дневно. За пациенти со телесна тежина < 50 kg се препорачува почетна доза од 0,25 mg еднаш дневно. Оваа доза може индивидуално да се зголемува, не почесто од секој втор ден за 0,25 mg еднаш дневно, по потреба. За најголем број пациенти, оптимална доза изнесува 0,5 mg еднаш дневно. Сепак, кај некои пациенти доволна е доза од 0,25 mg еднаш дневно, додека кај некои може да има потреба од 0,75 mg еднаш дневно.

Како и кај сите симптоматски лекувања, континуираната употреба на Рисет треба редовно да се следи и евалуира.

Рисет не се препорачува за деца помлади од 5 години, поради недостиг на искуство кај оваа возрастна група.

Ренално и хепатално нарушување

Кај пациентите со ренално нарушување, можноста за елиминација на активната антипсихотична фракција е помала, отколку кај возрасни со нормална ренална



функција. Пациентите со нарушена хепатална функција имаат зголемена концентрација на слободната фракција на рисперидон во плазмата.

Без разлика на индикацијата, започнувањето и понатамошното дозирање треба да биде преполовено, а титрацијата на дозата треба да биде побавна за пациенти со ренално или со хепатално нарушување.

Кај оваа група пациенти, Рисет мора да се употребува претпазливо.

Начин на примена

Рисет филм-обложени таблети се применуваат перорално. Храната не влијае врз апсорпцијата на рисперидон.

При прекинување на лекувањето, се препорачува постепено повлекување на употребата на лекот. Симптоми на акутно повлекување вклучувајќи гадење, повраќање, потење и несоница, многу ретко се пријавени по нагло прекинување на високи дози на антипсихотици (видете дел 4.8). Може да дојде и до повторна појава на психотичните симптоми, а пријавени се и појави на неволни (неконтролирани) движења (како акатизија, дистонија, дискинезија).

Воведување на Рисет наместо други антипсихотици

Доколку е медицински оправдано, за време на воведување на лекувањето со рисперидон, се препорачува постепено прекинување на претходната терапија. Исто така, доколку е медицински оправдано, кога депо формите на антипсихотичите се заменуваат со рисперидон, треба да се започне да се администрира во време кога според распоредот е ред за следната инјекција. Потребата од продолжување со лековите за терапија на Паркинсонова болест треба периодично да се реevalуира.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост на активната супстанција или на било која друга состојка на лекот наведени во дел 6.1.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Постари пациенти со деменција

Зголемен mortalitet кај постари лица со деменција

Во мета анализа која вклучувала 17 контролирани клинички испитувања со атипични антипсихотици вклучувајќи го и рисперидон, кај постари пациенти со деменција забележан е зголемен mortalitet во однос на плацебо. Во плацебо контролирани испитувања со перорален рисперидон, кај оваа популација, инциденцата на mortalitetот била 4,0 % за пациентите третирани со рисперидон, наспроти 3,1 % кај пациенти третирани со плацебо. Соодносот на изглед (95% интервал на доверба) бил 1,21 (0,7 , 2,1). Средната возраст на пациенти кои починале била 86 години (опсег од 67 до 100). Податоците од двете големи опсервационски студии покажуваат дека кај постари пациенти со деменција кои се лекувале со конвенционални антипсихотици исто така имале мал зголемен ризик од смрт, во споредба со оние кои не се лекувале. Не постојат доволно податоци кои јасно би ја



потврдиле точната големина на ризикот, а причината за зголемениот ризик не е познат. Опсегот до кој овие наоди на зголемен mortalitet во опсервациските студии може да биде припишан на антипсихотичните лекови, во однос на карактеристиките на пациентите, не е определен.

Истовремена употреба со фуросемид

Во плацебо контролирани студии на рисперидон, кај постари пациенти со деменција, забележана е повисока инциденца на mortalitet кај пациенти третирани со фуросемид во комбинација со рисперидон (7,3 %; средна возраст 89 години, опсег 75-97 години), споредено со пациентите третирани само со рисперидон (3,1%; средна возраст 84 години, опсег 70-96 години) или само со фуросемид (4,1%; средна возраст 80 години, опсег 67-90 години). Покачениот mortalitet кај пациентите третирани со фуросемид во комбинација со рисперидон е забележан во две од четири клинички студии.

Истовремена употреба на рисперидон со други диуретици (главно тиазидни диуретици употребени во пониски дози) не била поврзана со слични резултати.

Не е пронајден патофизиолошкиот механизам кој би ги објаснил овие наоди, а подеднакво не е пронајдена ниту конзистентност за причините за смрт. Сепак, пред да се донесе одлука за употреба на оваа комбинација потребна е претпазливост како и проценка на односот на користа и на ризиците од оваа комбинација или истовремената употреба на рисперидон со друг потентен диуретик.

Не е забележана зголемена инциденца на mortalitet кај пациенти кои земале други диуретици во комбинација со рисперидон. Без разлика на видот на третманот, дехидрација бил ризик-фактор за mortalitetот и затоа треба внимателно да се избегнува кај постари пациенти со деменција.

Цереброваскуларни несакани настани (ЦВНН)

Во рандомизирано плацебо-контролирано клиничко испитување, со некои атипични антипсихотици кај постари пациенти со деменција, забележано е приближно 3 пати поголем ризик од цереброваскуларни несакани настани. Заедничките податоци добиени од шест плацебо контролирани испитувања со рисперидон кај претежно постари пациенти (> 65 години) со деменција, покажале дека ЦВНН (сериозни и не сериозни и комбинирани) се појавиле кај 3,3 % (33/1009) од пациентите третирани со рисперидон и кај 1,2 % (8/712) од пациентите третирани со плацебо. Соодносот на изглед (95% интервал на доверба) изнесувал 2,96 (1,34; 7,50). Механизмот за настанување на овој зголемен ризик не е познат. Зголемениот ризик не може да се исклучи за другите антипсихотици или за другите популации на пациенти. Рисперидон треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со ризик-фактори за мозочен удар.

Ризикот од ЦВНН бил значително повисок кај пациенти со комбинирана или со васкуларна деменција, во споредба со Алцхајмеровата деменција. Со оглед на наведеното, пациентите со деменција од било кој тип освен Алцхајмерова, не треба да се лекуваат со рисперидон.

Лекарите се советуваат да ги проценат придобивките и ризиците од користењето на рисперидон кај постари пациенти со деменција, земајќи ги предвид предзнаците на ризик за развој на мозочен удар, кај индивидуалниот пациент.

Пациентите/старателите треба да бидат предупредени веднаш да ги пријават знаците и симптомите на потенцијални ЦВНН, како што се ненадејна слабост или вкочанетост на лицето, рацете или на нозете и проблеми со говорот или видот. Потребно е без одлагање да се разгледаат сите можности за терапија, вклучувајќи го и прекинувањето на употреба на рисперидон.

Рисперидон треба да се користи исклучиво краткотрајно за лекување на перзистентна агресија, кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција, како дополнување на нефармаколошки мерки на лекување, кои биле неефикасни или ограничено ефикасни и кога не постои ризик од самоповредување или од повредување на другите.

Пациентите треба редовно да се контролираат, како и да се процени потребата за продолжување на континуираното лекување.

Ортостатска хипотензија

Освен што делува како алфа-блокатор, рисперидон, може да предизвика (ортостатска) хипотензија, особено во почетниот период на титрација на дозата. По ставање на лекот во промет воочена е клинички значајна хипотензија кај пациенти кои со рисперидон употребувале и антихипертензивни. Кај пациенти со кардиоваскуларно заболување (на пр. затајување на срцето, миокарден инфаркт, абнормалности во спроводливоста, дехидрација, хиповолемија или цереброваскуларно заболување) рисперидон потребно е да се користи со претпазливост, а дозирањето е потребно постепено да се титрира (видете дел 4.2.). Доколку дојде до хипотензија, треба да се размисли за намалување на дозата.

Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза

Настани на леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза биле пријавени со антипсихотици, вклучувајќи и рисперидон. За време на постмаркетиншкото следење, агранулоцитозата била пријавена многу ретко ($<1/10\,000$ пациенти).

Пациентите со клинички значајно намален број на леукоцити во анамнезата или леукопенија/неутропенија која е предизвикана од лекови, треба да се следи за време на првите неколку месеци на лекувањето, а на првиот знак на клинички значаен пад на леукоцитите, без присуство на друг причински фактор, треба да се размисли за престанување на употребата на рисперидон.

Пациентите со клинички значајна неутропенија треба внимателно да се следат поради можната температура или други симптоми или знаци на инфекција, и треба итно да се лекуваат во случај на појава на такви симптоми или знаци. Пациентите со тешка неутропенија (апсолутен број на неутрофили $<1 \times 10^9/l$) треба да престанат да го употребуваат рисперидон и потребно е да се следат леукоцитите до нивно закрепнување.

Тардивна дискинезија/екстрапирамидални симптоми (ТД/ЕПС)

Лековите кои имаат антагонистичко дејство врз допаминските рецептори поврзани се со настанување на тардивна дискинезија, која се карактеризира со ритмички неволни движења особено на јазикот и/или на лицето. Појавата на екстрапирамидалните симптоми претставуваат ризик фактор за развој на тардивна дискинезија. Ако се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија, потребно е да се размисли за прекинување на употреба на сите антипсихотици. Се препорачува претпазливост кај пациенти кои истовремено примаат и психостимуланти (на пр. метилфенидат) и рисперидон, бидејќи екстрапирамидални симптоми може да се



појават при прилагодување на еден или двата лека (видете дел 4.5). Се препорачува постепено повлекување на третманот со стимуланси.

Невролептичен малиген синдром (НМС)

Забележано е дека со примена на антипсихотици може да се јави невролептичен малиген синдром, кој се карактеризира со хипертермија, мускулна ригидност, автономна нестабилност, промени во свеста и во покачени вредности на серумскиот креатин фосфокиназа (СРК). Дополнителни знаци можат да вклучуваат миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутна ренална инсуфициенција. При ваков случај, треба да се прекине употребата на сите антипсихотици, вклучително и нарисперидон..

Паркинсонова болест и деменција со Lewy-еви тела

Лекарот треба да го процени односот помеѓу ризикот и придобивките при препишување антипсихотици, вклучително и рисперидон, кај пациенти со Паркинсонова болест или со деменција со Lewy-еви тела.

Паркинсоновата болест може да се влоши со примена на рисперидон. И двете групи пациенти имаат зголемен ризик од развој на невролептичен малиген синдром, како и зголемена сензитивност кон антипсихотици. Овие пациенти биле исклучени од клиничките испитувања. Зголемената осетливост на антипсихотици, освен на екстрапирамидалните симптоми може да се манифестира со конфузија, тупост и постурална нестабилност со чести падови.

Хипергликемија и дијабетес мелитус

Хипергликемија, дијабетес мелитус и егзацербација на веќе постоечки дијабетес биле пријавени во текот на лекувањето со рисперидон. Во некои случаи, пријавено е претходно зголемување на телесната маса, што може да биде предиспонирачки фактор. Поврзаноста со кетоацидоза е забележано многу ретко, а ретко со дијабетична кома. Се советува соодветно клиничко следење, согласно вообичаените упатства за употреба на антипсихотици. Пациенти кои се лекуваат со било кој атипичен антипсихотик, вклучувајќи и рисперидон, треба да се следат поради симптоми на хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија и слабост), а пациентите со дијабетес мелитус треба редовно да се следат поради влошување на контролата на гликоза.

Зголемување на телесната тежина

Значајно зголемување на телесната тежина е забележано при примена на рисперидон. Поради тоа, телесната тежина треба редовно да се следи.

Хиперпролактинемија

Хиперпролактинемија е често несакано дејство при лекување со рисперидон. Проценка на нивото на пролактин во плазмата се препорачува кај пациенти со докази за можни пролактин-поврзани несакани дејства (на пр. гинекомастија, менструални нарушувања, ановулација, нарушување на плодноста, намалено либидо, еректилна дисфункција и галактореја).

Испитувањата на клеточни култури сугерираат на тоа дека пролактин би можело да го стимулира растот на клетките од тумор на дојка кај луѓе. Иако јасна поврзаност со употребата на антипсихотици до сега не е покажана во клиничките и епидемиолошките испитувања, се препорачува претпазливост кај пациенти со релевантна анамнеза. Рисперидон треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кај кои е веќе присутна хиперпролактинемија и кај пациенти со можност од тумори зависни од пролактин.



Пролонгирање на QT-интервалот

Пролонгирање на QT-интервалот е многу ретко пријавено по ставање на лекот во промет. Како и кај другите антипсихотици, потребна е претпазливост кога рисперидон се пропишува кај пациенти кои во анамнезата имаат кардиоваскуларни заболувања, кај пациенти кои во фамилијарната анамнеза имаат пролонгирање на QT-интервалот, кај пациенти со брадикардија или со нарушувања на електролитите (хипокалемија, хипомагнезијемија), бидејќи сите наведени состојби може да го зголемат ризикот од аритмоген ефект. Потребна е претпазливост и при истовремена употреба на лекови за кои се знае дека го пролонгираат QT-интервалот.

Конвулзии

Рисперидон треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со епилептични напади во анамнезата или со други состојби кои потенцијално го намалуваат прагот на појава на конвулзии.

Пријапизам

Поради алфа адренергичната блокада, дејството на рисперидон може да предизвика пријапизам.

Регулирање на телесната температура

Антипсихотичките можат да ја нарушат способноста на организмот да ја намалува телесната температура. Потребна е претпазливост при пропишување на рисперидон на пациенти кои ќе бидат изложени на состојби кои придонесуваат зголемување на телесната температура, на пр. интензивно вежбање, изложување на висока температура, истовремена употреба на лекови со антихолинергично дејство или кои би можеле да бидат изложени на дехидрација.

Антиеметичко дејство

Во претклиничките испитувања на рисперидон забележано е антиеметичко дејство. Доколку се јави кај луѓе, тоа дејство може да прикрие знаци и симптоми на предозирање со некои лекови или состојби како опструкција на цревата, Reye-ев синдром и тумор на мозокот.

Оштетување на реналната и хепаталната функција

Пациентите со ренални нарушувања имаат помала можност да ја елиминираат активната антипсихотична фракција, во однос на возрасните со нормална ренална функција. Кај пациентите со оштетена хепатална функција доаѓа до зголемување на концентрацијата на слободната фракција на рисперидон во плазмата (видете дел 4.2)

Венски тромбоемболизам

Случаи на венски тромбоемболизам (VTE) се пријавени со антипсихотичните лекови. Бидејќи пациентите кои се лекуваат со антипсихотици често имаат стекнати ризик фактори за настанување на венски тромбоемболизам, потребно е да се идентификуваат сите можни ризик фактори за венски тромбоемболизам пред или во текот на лекувањето со рисперидон и да се преземат превентивни мерки.

Интраоперативен синдром на мека шареница

Интраоперативен синдром на мека шареница (од англи. Intraoperative floppy iris syndrome; IFIS), забележан е за време на хируршки зафат за катаракта кај пациенти лекувани со лекови кои имаат дејство на алфа 1а-адренергичните антагонисти, вклучувајќи и рисперидон (видете дел 4.8).



IFIS може да го зголеми ризикот за настанување на компликации на окото за време на и по хируршка интервенција. Пред хируршката интервенција, офталмологот хирург треба да биде запознаен со статусот на моменталното или претходното земање на лекови кои имаат дејство на алфа 1а адренергичниот рецептор. Потенцијалната корист од прекинување на лекувањето на алфа 1 блокаторите пред хируршка интервенција на катаракта не е потврдена, и мора да биде проценета во однос на ризикот поврзан со прекин на антипсихотичното лекување.

Педијатриска популација

Пред да се пропише рisperидон на дете или на адолесцент со нарушување во однесувањето, потребно е да се проценат можните телесни или социјални причини за агресивното однесување, како што се болка или несоодветни барања на средината.

Седативното дејство на рisperидон кај оваа популација треба внимателно да се следи, поради можните влијанија врз способноста за учење. Промената на времето на употреба на рisperидон може да го подобри седативното влијание на вниманието за време на активности кај деца и кај адолесценти.

Рisperидон е поврзан со зголемување на телесната тежина и на индексот на телесна маса (BMI). Се препорачува мерење на базалната тежина измерена пред третманот и редовно следење на тежината. Промените во висината за време на долготрајните испитувања од отворен тип биле во очекуваните норми, според возрастната група. Ефектот од долготрајната употреба на рisperидон врз сексуалното созревање и висината, не е адекватно проучен.

Со оглед на потенцијалното влијание на пролонгирана хиперпролактинемија врз растот и врз сексуалното созревање кај деца и кај адолесценти, потребно е да се разгледа можноста за редовни клинички проценки на ендокринолошкиот статус, вклучувајќи и мерења на висина, тежина, сексуално созревање, следење на менструалната функција, и други потенцијални дејства поврзани со пролактин.

Резултатите од мали постмаркетиншки опсервациони испитувања покажале дека субјектите изложени на рisperидон на возраст од 8-16 години биле во просек околу 3,0 до 4,8 cm повисоки отколку оние кои добиле други атипични антипсихотични лекови. Оваа студија не била соодветна за да се утврди дали изложеноста на рisperидон имала некакво влијание на крајната висина кај возрасните, или дали резултатот бил поради директното дејство на рisperидон врз растот на коските, или дејството на самата основна болест врз растот на коските, или резултат од подобра контрола на основната болест, што резултирало со зголемување на линеарниот раст.

За време на лекувањето со рisperидон потребно е редовно да се следи дали се појавуваат екстрапирамидални симптоми или други нарушувања на движењата.

За останатите специфичности на примена кај деца и адолесценти, видете го делот 4.2

Ексципиенси

Овој лек содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни нарушувања во однос на

неподносливост на галактоза, недостаток на Lарр лактаза или малапсорпција на гликоза и галактоза, не треба да го употребуваат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Фармакодинамски-поврзани интеракции

Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Како и кај другите антипсихотици, се препорачува претпазливост при пропишување на рисперидон заедно со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT-интервалот, како што се антиаритмици (на пр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропafenон, амиодарон, соталол), трициклични антидепресиви (на пр. амитриптилин), тетрациклични антидепресиви (на пр. мапротилин), некои антихистаминици, други антипсихотици, некои антималярици (на пр. хинин и мефлохин), како и со лекови што предизвикуваат електролитен дисбаланс (хипокалемија, хипомагнезијемија), брадикардија или оние кои го инхибираат хепаталниот метаболизам на рисперидон. Овој список е индикативен и не е целосен.

Лекови со централно дејство и алкохол

Рисперидон е потребно да се употребува со претпазливост во комбинација со други супстанции кои делуваат на централниот нервен систем, особено со алкохол, опијати, антихистаминици и бензодиазепини поради зголемениот ризик од седација.

Леводопа и допамински агонисти

Рисперидон може да го антагонизира дејството на леводопа и на другите допамински агонисти. Ако оваа комбинација се смета за неопходна, особено во терминалната фаза на Паркинсоновата болест, треба да се пропишува најниската ефективна доза на секој лек.

Лекови со хипотензивно дејство

По ставање на лекот во промет забележана е клинички значајна хипотензија при истовремена употреба на рисперидон со антихипертензивна терапија.

Психостимуланси

Истовремена примена на психостимуланси (пр. метилфенидат) заедно со рисперидон може да доведе до екстрапирамидални симптоми после промена во терапијата со еден или со двата лека (видете дел 4.4).

Палиперидон

Истовремена употреба на перорален рисперидон со палиперидон не се препорачува, бидејќи палиперидон е активен метаболит на рисперидон и комбинацијата на овие два лека може да доведе до дополнително изложување на активната антипсихотична фракција.

Фармакокинетско-поврзани интеракции

Храната не влијае врз апсорпцијата на рисперидон.



Рисперидон главно се метаболизира преку CYP2D6 и во помала мерка преку CYP3A4. И рисперидон и неговиот активен метаболит 9-хидроксирисперидон се супстрати на Р-гликопротеин (Р-гр). Супстанциите кои ја модифицираат CYP2D6 активноста, или супстанции кои силно ја инхибираат или индуцираат CYP3A4 и/или Р-гр активноста, може да влијае на фармакокинетиката на активната антипсихотична фракција на рисперидон.

Силни CYP2D6 инхибитори

Кoadминистрација на рисперидон со силен CYP2D6 инхибитор може да ги зголеми плазма концентрациите на рисперидон, но помалку на активната антипсихотична фракција. Повисоки дози на силен CYP2D6 инхибитор може да ги зголеми концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон (на пр. пароксетин, видете подолу). Се очекува дека другите CYP2D6 инхибитори, како хинидин, на сличен начин да влијаат на концентрациите на рисперидон во плазмата. Кога истовремено, пароксетин, хинидин или друг силен CYP2D6 инхибитор, особено во повисоки дози, се воведува или прекинува, лекарот треба повторно да ја реевалуира дозата на рисперидон.

CYP3A4 и/или Р-гр Инхибитори

Кoadминистрација на рисперидон со силен CYP3A4 и/или Р-гр инхибитор може значително да ги зголеми плазма концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон. Кога истовремено итраконазол или друг силен CYP3A4 и/или Р-гр инхибитор се воведува или прекинува, лекарот треба повторно да го реевалуира дозирањето на рисперидон.

CYP3A4 и/или Р-гр Индуктори

Кoadминистрација на рисперидон со силен CYP3A4 и/или Р-гр индуктор може да ги намали плазма концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон. Кога истовремено, карбамазепин или друг силен CYP3A4 и/или Р-гр индуктор се воведува или прекинува, лекарот треба повторно да ја преиспита дозата на рисперидон. CYP3A4 индукторите го извршуваат нивното влијание на временски-зависен начин и може да бидат потребни најмалку 2 недели за да се постигне максималното дејство по воведувањето. Спротивно на тоа, при прекинување, за CYP3A4 индукцијата да се намали може да биде потребни најмалку 2 недели.

Лекови со афинитет кон плазма протеините

Кога рисперидон се зема заедно со лекови со висок афинитет кон плазма протеините, не постои клинички релевантно поместувања на било кој лек од плазматските протеини.

При истовремено користење на лекови кои меѓусебно си влијаат, треба соодветно да се проучат патиштата на метаболизирање и можната потреба за прилагодување на дозата.

Педијатриска популација

Испитувањата на интеракција се спроведени само кај возрасни. Релевантноста на резултатите од овие испитувања кај педијатриските пациенти не се познати.

Комбинираната употреба на психостимуланси (на пр. метилфенидат) со рисперидон



кај деца и адолесценти не ја промениле фармакокинетиката и ефикасноста на рисперидон.

Примери

Примери за лекови кои потенцијално можат да влијаат или било покажано дека не стапуваат во интеракција со рисперидон се наведени подолу:

Дејство на други лекови врз фармакокинетиката на рисперидон

Антибиотици:

- Еритромицин, умерен CYP3A4 инхибитор и P-гр инхибитор, не ја менува фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракција.
- Рифампицин, силен CYP3A4 индуктор и P-гр индуктор, ги намалил плазма концентрациите на активната антипсихотична фракција.

Антихолинестерази:

- Донепезил и галантамин, двата CYP2D6 и CYP3A4 супстрати, не покажуваат клинички релевантно дејство на фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракција.

Антиепилептици:

- Карбамазепин, силен CYP3A4 индуктор и P-гр индуктор, било покажано дека ги намалува плазма концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон. Слични дејства може да се забележат со на пр. фенитоин и фенобарбитал кои исто така го индуцираат CYP 3A4 хепаталниот ензим, исто како и P-гликопротеин.
- Топирамат умерено ја намалува биорасположливоста на рисперидон, но не и активната антипсихотична фракција. Затоа, оваа интеракција не е од клиничко значење.

Антимикотици:

- Итраконазол, силен CYP3A4 инхибитор и P-гр инхибитор, при доза од 200 mg/дневно ги зголемува плазма концентрациите на активната антипсихотична фракција за околу 70% со рисперидон дози од 2 до 8 mg/дневно.
- Кетоконазол, силен CYP3A4 инхибитор и P-гр инхибитор при доза од 200 mg/дневно ги зголемил плазма концентрациите на рисперидон и ги намалил плазма концентрациите на 9-хидроксирисперидон.

Антипсихотици:

- Фенотиазините може да ги зголемат плазма концентрациите на рисперидон, но не и оние на активната антипсихотична фракција.

Антивирусни:

- Протеазни инхибитори: Не постојат формални податоци од испитувањето; сепак бидејќи ритонавир е силен CYP3A4 инхибитор и слаб CYP2D6 инхибитор, ритонавир и ритонавир-појачаните протеазни инхибитори потенцијално ги зголемуваат концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон.

Бета-блокатори:

- Некои бета-блокатори може да ги зголемат плазма концентрациите на рисперидон но не и оние на активната антипсихотична фракција.



Блокатори на калциумови канали;

- Верапамил, умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, ги зголемува плазма концентрациите на рисперидон и на активната антипсихотична фракција.

Гастроинтестинални лекови:

- H₂ рецепторни антагонисти: Циметидин и ранитидин, двата слаби инхибитори на CYP2D6 и CYP3A4 ја зголемуваат биорасположливоста на рисперидон, но само маргинално на активната антипсихотична фракција.

SSRIs и Трициклични антидепресиви:

- Флуоксетин, силен CYP2D6 инхибитор, ја зголемува плазма концентрацијата на рисперидон, но помалку на активната антипсихотична фракција.
- Пароксетин, силен CYP2D6 инхибитор, ги зголемува плазма концентрациите на рисперидон, но во дози до 20 mg/дневно, помалку на активната антипсихотична фракција. Сепак високи дози на пароксетин може да ја зголемат концентрацијата на активната антипсихотична фракција на рисперидон.
- Трицикличните антидепресиви може да ја зголемат плазма концентрацијата на рисперидон но не и оние на активната антипсихотична фракција. Амитриптилин не влијае на фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракција.
- Сертралин, слаб инхибитор на CYP2D6 и флувоксамин, слаб инхибитор на CYP3A4 при дози до 100 mg/дневно не се поврзани со клинички значајни промени во концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон. Сепак, дози повисоки од 100 mg/дневно на сертралин или флувоксамин може да ги зголемат концентрациите на рисперидон активната антипсихотична фракција.

Дејство на рисперидон врз фармакокинетиката на други лекови

Антиепилептици:

- Рисперидон не покажува клинички релевантно дејство на фармакокинетиките на валпроат или топирамат.

Антипсихотици:

- Арипипразол, CYP2D6 и CYP3A4 супстрат: Рисперидон таблети или инјекции не влијаат врз фармакокинетиката на збирот на арипипразол и неговиот активниот метаболит, дехидроарипипразол.

Дигиталис гликозиди:

- Рисперидон не покажува клинички релевантно дејство на фармакокинетиката на дигоксин,

Литиум:

- Рисперидон не покажува клинички релевантно дејство на фармакокинетиката на литиум.

Истовремена употреба на рисперидон со фуросемид:

- Видете дел 4.4 во врска со зголемувањето на смртноста кај постари пациенти со деменција кои истовремено примаат фуросемид.

4.6 ПЛОДНОСТ, БРЕМЕННОСТ И ДОЕЊЕ



Бременост

Нема доволно податоци поврзани со употребата на рisperидон кај бремени жени. Во испитувањето на животни рisperидон не покажал тератогено дејство, но се воочени други видови на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Кај новороденчиња кои за време на третото тримесечје од бременоста биле изложени на антипсихотици (вклучувајќи рisperидон), постои ризик од појава на несакани дејства кои вклучуваат екстрапирамидални и/или симптоми на повлекување, кои можат да варираат во тежината и времетраењето по раѓањето. Пријавени се агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес и нарушувања при хранење. Соодветно на тоа, таквите новороденчиња треба да бидат внимателно следени.

Рisperидон не смее да се користи за време на бременоста, освен ако тоа не е неопходно. Ако е неопходно прекинување на терапијата за време на бременоста, тоа не смее да се направи нагло.

Доење

Во студии на животни, воочено е дека рisperидон и 9-хидрокси-рisperидон се излучуваат во млекото. Исто така воочено е дека рisperидон и 9-хидрокси-рisperидон во мали количества се излучува во хуманото млеко. Нема податоци за несакани дејства кај доенчиња. Според тоа, треба да се процени односот на придобивките на доењето во однос на потенцијалниот ризик за детето.

Плодност

Како и другите лекови кои ги антагонизираат допаминските D2 рецептори, и рisperидон ги покачува нивоата на пролактин. Хиперпролактинемијата може да го потисне хормонот на хипоталамусот GnRH и така да доведе до намалена секреција на гонадотропин од хипофизата. Намалувањето на гонадалната стероидогенезата и кај женските пациенти и кај машките пациенти може повратно да ја инхибира репродуктивната функција.

Во неклинички испитувања не се забележани значајни дејства.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Рisperидон може да има мало до умерено влијание врз способноста за возење или за ракување со машини, поради потенцијалните дејства врз централниот нервен систем и врз видот (видете дел 4.8). Затоа, пациентите потребно е да бидат советувани да не управуваат со возила или да не ракуваат со машини се додека не биде позната нивната осетливост на лекот.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчести несакани дејства (со инциденца $\geq 10\%$) се: паркинсонизам, седација/сомноленција, главоболка и несоница.

За несакани дејства на паркинсонизам и акатизија се чини дека се зависни од дозата.

Во табелата се наведени сите несакани дејства забележани за рisperидон во клиничките студии и по ставање на лекот во промет според категорија на зачестеност проценета од клиничките испитувања со рisperидон. Зачестеноста се



дефинира како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$).

Во секоја фреквенција на групирање, несаканите дејства се прикажани по редослед на намалување на сериозноста.

Класа на органски системи	Несакани дејства на лекот				
	Зачестеност				
	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки
Инфекции и инфестации		Пневмонија, бронхитис, инфекција на горниот респираторен тракт, синуситис, инфекција на уринарниот систем, инфекција на увото, грип	Инфекција на респираторниот систем, циститис, инфекција на окото, тонзилитис, онихомикоза, целулитис, локализирана инфекција, вирусна инфекција, акародерматитис	инфекција	
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Неутропенија, намалени бели крвни клетки, тромбоцитопенија, анемија, намален хематокрит, зголемен број на еозинофили	Агранулоцитоза ^c	
Нарушување на имунолошкиот систем			Пречувствителност	Анафилактичка реакција ^c	
Ендокрини нарушувања		Хиперпролактинемија ^a		Неадекватна секреција на антидиуретскиот хормон, присутност на гликоза во урината	

Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Зголемена тежина, зголемен апетит, намален апетит	Дијабетес мелитус ^b , хипергликемија, полидипсија, намалена тежина, анорексија, зголемен холестерол во крвта	Интоксикација со вода ^c , хипогликемија, хиперинсулинемија ^c , зголемени триглицериди во крвта	Дијабетичка кетоацидоза
Психијатри-ски нарушувања	Инсомнија ^d	Нарушено спиење, агитација, депресија, анксиозност	Манија, состојба на конфузија, намалено либидо, нервоза, кошмари	Кататонија, сомнамбулизам, нарушување во исхраната поврзано со сонот, афективна тупост, аноргазмија	
Нарушувања на нервниот систем	Седа-ција /сомно-ленција, паркин-сони-зам ^d , главо-болка	Акатизија ^d , дистонија ^d , вртоглавица, дискинезија ^d , тремор	Тардивна дискинезија, церебрална исхемија, отсуство на одговор на стимули, губење на свеста, депримирано ниво на свест, конвулзии ^d , синкопа, психомоторна хиперактивност, нарушена рамнотежа, абнормална координација, постурална вртоглавица, нарушено внимание, дизартрија, дисгеузија, хипоестезија, парестезија	Невролепти-чен малиген синдром, церебровас-куларни нарушувања, дијабетичка кома, титубација на глава	



Нарушувања на очите		Замаглен вид, конјунктивитис	Фотофобија, суво око, зголемена лакримација, окуларна хиперемија	Глауком, нарушено движење на очите, вртење на очите, красти на работ на очните капаци, синдром на мека шареница (интраоперациски) ^c	
Нарушувања на увото и на лабиринтот			Вертиго, тинитус, болка во увото		
Срцеви нарушувања		тахикардија	Атријална фибрилација, атриовентрикуларен блок, нарушена спроводливост, продолжен QT интервал на електрокардиограмот, брадикардија, абнормалност во електрокардиограмот, палпитации	Синусна аритмија	
Васкуларни нарушувања		Хипертензија	Хипотензија, ортостатска хипотензија, црвенило со чувство на топлина	Белодробна емболија, венска тромбоза	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеја, фаринголарингеална болка, кашлица, епистакса, назална конгестија	Аспирациска пневмонија, пулмонална конгестија, конгестија на респираторниот систем, крепитација, отежнато дишење, дисфонија, респираторни заболувања	Синдром на ноќна апнеја, Хипервенти-лација	

Гастроинтестинални нарушувања		Болка во абдоменот, непријатност во абдоменот, повраќање, мачнина, констипација, дијареја, диспепсија, сува уста, забоболка	Инконтиненција на столица, фекалом, гастроентеритис, дисфагија, флатуленција	Панкреатитис, интестинална опструкција, отечен јазик, хеилитис	Илеус
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		Исип, еритем	Уртикарија, пруритис, алопеција, хиперкератоза, егзем, сува кожа, нарушена боја на кожата, акни, себороичен дерматитис, нарушување на кожата, кожна лезија	Исип предизвикан од лекови, првут	Ангиоедем
Нарушување на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво		Мускулен спазам, мускулно-скелетна болка, болка во грбот, артралгија	Зголемен креатин фосфокиназа во крвта, абнормална положба (држење), вкочанети зглобови, отекување на зглобовите, мускулна слабост, болка во вратот	Рабдомиолиза	
Бубрежни и уринарни нарушувања		Уринарна инконтиненција	Полакиурија, уринарна ретенција, дизурија		
Состојба поврзана со бременост, породување и перинатален период				Неонатален синдром на повлекување на лекот ^c	

Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите			Еректилна дисфункција, нарушена ејакулација, аменореја, нарушена менструација ^d , гинекомастија, галактореја, сексуална дисфункција, болки во дојките, непријатност во дојките, вагинален исцедок	Пријапизам ^c , закасна менструација, оток на дојките, зголемување на градите, исцедок од дојките	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Едеми ^d , пирексија, болка во градите, астенија, замор, болка	Едем на лице, треска, зголемена телесна температура, абнормално одење, жед, непријатност во градите, општа слабост, необично чувство, непријатност	Хипотермија, намалена телесна температура, периферно студенило, синдром на повлекување на лекот, индурација ^c	
Хепатобилијарни нарушувања			Зголемени трансаминази, зголемени гама-глутамил трансферази, зголемени хепатални ензими	жолтица	
Повреди, труење и процедурални компликации		пад	Процедурална болка		

^aХиперпролактинемијата може во некои случаи да доведе до гинекомастија, нарушувања во менструалниот циклус, аменореја, ановулација, галактореја, нарушување на плодноста, намалено либидо, еректилна дисфункција.

^bВо плацебо-контролираните студии, била забележана појава на дијабетес мелитус кај 0,18% од пациентите третирани со ризперидон во споредба со 0,11% во плацебо групата. Целокупната инциденца од сите клинички испитувања била 0,43%, кај сите пациенти третирани со ризперидон.

^cНе е забележано во клиничките испитувања со ризперидон но е забележано со ризперидон во постмаркетиншкото поставување.

^dМоже да се појават следните екстрапирамидални нарушувања: Паркинсонизам (хиперсекреција на пљунка, мускулно-скелетна вкочанетост, паркинсонизам, лигавење, Cogwheel ригидност, брадикинезија, хипокинезија, израз на лице во облик на маска, мускулна напнатост, акинезија, нухална ригидност, мускулна ригидност, типично паркинсоново одење и абнормален глабеларен рефлекс, паркинсоничен тремор при мирување), акатизија (акатизија, немир, хиперкинезија и синдром на немирни нозе), тремор, дискинезија (дискинезија, мускулни контракции, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистонија. Дистонија вклучува дистонија, хипертонија, тортиколис, неволни мускулни контракции, мускулни контрактури, блефароспазам, окулогирација, парализа на јазикот, фацијален спазам, ларингоспазам, миотонија, опистотонус, орофарингеален спазам, плевротонус, спазам на јазикот и тризмус. Потребно е да се напомене дека е вклучен широк спектар на симптоми кои не мораат задолжително да бидат екстрапирамидални движења. **Инсомнија** вклучува: иницијална инсомнија, средна инсомнија; **Конвулзии** вклучува: Гранд мал конвулзии; **Менструални нарушувања** вклучува: неправилности во менструација, олигоменореја; **Едеми** вклучуваат: генерализиран едем, периферен едем, тестаст едем.

Несакани дејства забележани со формулација на палиперидон

Палиперидон е активен метаболит на рисперидон, па затоа профилот на несакани дејства на овие супстанции (вклучувајќи перорални формулации и оние кои се применуваат со инјекција) е меѓусебно поврзан. Дополнително, со наведените несакани дејства, следниве несакани дејства забележани се при земање на лекови со палиперидон и можат да се очекуваат со рисперидон.

Срцеви нарушувања

Синдром на постурална ортостатска тахикардија

Дејства на група лекови

Како и кај други антипсихотици, за време на ставање на лекот во промет на рисперидон пријавени се многу ретки случаи на продолжен QT интервал. Други влијанија на срцето поврзани со дејствата на антипсихотичната група кои довеле до продолжен QT интервал вклучуваат вентрикуларна аритмија, вентрикуларна фибрилација, вентрикуларна тахикардија, ненадејна смрт, срцев застој и аритмија *torsades de pointes*.

Венска тромбоемболија

Пријавени се случаи на венска тромбоемболија, вклучувајќи случаи на пулмонална емболија и длабока венска тромбоза, при примена на антипсихотични лекови (непозната зачестеност на несакани дејства).

Покачување на телесната тежина

Процентот на возрасни пациенти со шизофренија, лекувани со рисперидон и со плацебо, кои го достигнале критериумот на покачување телесната тежина $\geq 7\%$, биле споредени во 6 до 8-неделни плацебо-контролирани испитувања, при што е покажана статистички значителна инциденција на покачување на телесната тежина кај пациенти лекувани со рисперидон (18 %) во споредба со плацебо групата (9 %). Податоците добиени од плацебо-контролирани 3-неделни студии кај пациенти со акутна манија, покажале дека инциденцата на порастот на тежината $\geq 7\%$ на самиот крај од испитување била слична со групата со рисперидон (2,5 %) и плацебо групата (2,4 %), и малку повисока во групата со активна контрола (3,5 %).

Во долготрајни студии кај деца и кај адолесценти со нарушувања во однесувањето, дошло до просечно зголемување на телесната маса од 7,3 kg по 12 месеци од лекувањето. Очекуваното зголемување на телесната тежина кај деца на возраст помеѓу 5 и 12 години изнесува 3 до 5 kg годишно. Кај возрасната група од 12 до 16 години, ова зголемување изнесува 3 до 5 kg на годишно ниво за девојки, а кај момчињата околу 5 kg годишно.

Дополнителни информации кај посебни популации

Несакани дејства кои биле пријавени со повисока инциденца кај постари лица со деменција или кај педијатриски пациенти во однос на постарата популација, се опишани подолу

Постари пациенти со деменција

Транзиторни исхемични напади и цереброваскуларни настани, со зачестеност од 1,4 % односно 1,5 %, соодветно, се забележани, во клиничките испитувања, кај постари пациенти со деменција. Покрај тоа, следниве несакани дејства забележани со зачестеност $\geq 5\%$, пријавени се кај постари пациенти со деменција и со најмалку двапати поголема зачестеност од другите возрасни популации: инфекција на уринарниот тракт, периферни едеми, летаргија и кашлица.

Педијатриска популација

Во принцип, се очекува несаканите реакции кај децата да бидат слични на оние забележани кај возрасните.

Кај педијатриски пациенти (од 5 до 17 години) се забележани следните несакани дејства, со зачестеност $\geq 5\%$ и со најмалку двапати поголема зачестеност од онаа за време на клиничките испитувања кај возрасни: сомноленција/седација, замор, главоболка, зголемен апетит, повраќање, инфекција на горниот респираторен тракт, назална конгестија, абдоминални болки, вртоглавица, кашлица, пирексија, тремор, дијареја, и енуреза.

Дејството на долготрајниот третман со рисперидон врз сексуалното созревање и висината, не е доволно испитуван (видете дел 4.4, подточка "Педијатриска популација").

Пријавување на несаканите дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секој сомнеж за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Генерално, пријавените знаци и симптоми се последица на претерано изразени познати фармаколошки дејства на рисперидон. Тие вклучуваат сонливост и



седација, тахикардија и хипотензија и екстрапирамидални симптоми. При предозирање, забележани се случаи на продолжен QT интервал и конвулзии. Аритмијата *torsades de pointes* била забележана кога било поврзано истовремено предозирање на рисперидон и пароксетин. Во случај на акутно предозирање, треба да се земе предвид можноста за вклученост на повеќе лекови.

Третман

Потребно е да се осигура и одржува проводноста на дишните патишта и да се обезбеди соодветна оксигенација и вентилација. Треба да се земе предвид примена на активен јаглен заедно со лаксатив, но само доколку лекот е ингестиран пред не повеќе од еден час. Веднаш треба да се започне со кардиоваскуларен мониторинг кој треба да вклучи електрокардиографско следење со цел да се откријат можните аритмии.

За рисперидон не постои специфичен антидот. Затоа е потребно да се воведат соодветни супортивни мерки. Хипотензијата и циркулаторниот колапс треба да се третираат со соодветни мерки, како што се интравенски надоместок на течности и/или симпатомиметици. Во случај на силни екстрапирамидални симптоми потребно е да се дадат антихолинергични лекови. Потребно е внимателно мониторирање се додека пациентот не закрепне.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: други антипсихотици
АТС код: N05AX08

Механизам на дејство

Рисперидон е селективен моноаминергичен антагонист со едноставни својства. Поседува висок афинитет за серотонинергичните 5-HT₂ и допаминергичните D₂-рецептори. Рисперидон исто така се врзува на алфа1-адренергичните рецептори и, со помал афинитет, на H₁-хистаминергичните и алфа₂-адренергичните рецептори. Рисперидон нема афинитет кон холинергичните рецептори. Иако рисперидон е силен D₂-антагонист, што се смета дека делува на позитивните симптоми при шизофренија, тој во помала мера влијае на намалување на моторната активност и појавата на каталепсија отколку класичните антипсихотици. Поради урамнотежениот централен серотонински и допамински антагонизам, може да ја намали веројатноста на екстрапирамидалните несакани дејства и да го прошири терапевтското дејство на негативните и афективните симптоми на шизофренија.

Фармакодинамски ефекти

Клиничка ефикасност

Шизофренија

Ефикасноста на рисперидон во краткотраен третман на шизофренија е утврдена во четири клинички испитувања, со траење од 4 до 8 недели, во кои биле вклучени над 2.500 пациенти кои ги исполнувале DSM-IV критериумите за шизофренија. Во 6-



неделно, плацебо-контролирано клиничко испитување, кое вклучувало титрација на рисперидон до дози од 10 mg/ден, применет двапати дневно, рисперидон се покажал подобар во однос на плацебо според вкупниот резултат на BPRS скалата (*Brief Psychiatric Rating Scale*). Во 8-неделно, плацебо-контролирано клиничко испитување кое вклучувало четири непроменливи дози на рисперидон (2, 6, 10 и 16 mg/ден, применети двапати дневно), сите четири групи лекувани со рисперидон биле подобри во однос на групата на плацебо, според вкупниот резултат на PANSS скалата (скала на позитивни и негативни синдроми). Во 8-неделно клиничко испитување за споредба на дозите кое вклучувало пет непроменливи дози на рисперидон (1, 4, 8, 12 и 16 mg/ден, применети двапати дневно), групите лекувани со 4, 8 и 16 mg рисперидон дневно имале подобар резултат од групата лекувана со 1 mg рисперидон според вкупниот PANSS резултат. Во 4-неделно, плацебо-контролирано споредливо испитување, кое вклучувало две непроменливи дози на рисперидон (4 и 8 mg/дневно, применети еднаш на ден), двете групи на рисперидон биле подобри во однос на плацебо, според неколку PANSS мерења, вклучувајќи го и вкупниот PANSS, како и мерење на одговорот ($> 20\%$ намалување во вкупниот PANSS резултат). Во долготрајно клиничко испитување, возрасни пациенти кои ги исполнувале DSM-IV критериумите за шизофренија и кои биле клинички стабилни на антипсихотична терапија, за време на последните 4 недели, биле рандомизирани во група која примала рисперидон 2 до 8 mg/ден или во група која примала халоперидол, за време на 1 до 2 години со следење на релапс. Пациентите кои примале рисперидон доживеале значајно подолг период без релапс за време на следење, во споредба со пациентите кои примале халоперидол.

Манични епизоди кај биполарно нарушување

Ефикасноста на рисперидон како монотерапија, во акутен третман на манични епизоди поврзани со биполарно нарушување тип I, покажана е во три двојно-слепи, плацебо-контролирани испитувања на монотерапија, кај околу 820 пациенти со биполарно нарушување тип I, според DSM IV критериумите. Во три испитувања, лекувањето со рисперидон во дози од 1 mg до 6 mg/ден (почетна доза била 3 mg во две испитувања и 2 mg во едно испитување) се покажале значително подобри во однос на плацебо, според однапред дефиниран примарен исход, односно, промената на вкупниот резултат на YMRS скалата (*Young Mania Rating Scale*), во 3-та недела од третманот, во однос на почетните вредности. Секундарните исходи кои ја проценувале ефикасноста, биле конзистентни во однос на примарниот исход. Процентот на пациенти, со намалување од $\geq 50\%$ во вкупниот YMRS резултат, во 3-та недела, во однос на почетната вредност, бил значително повисок во групата на рисперидон отколку на плацебо групата. Една од трите испитувања, вклучувала група со халоперидол, како и 9-неделна двојно слепа фаза на одржување. Ефикасноста е одржувана во текот на 9-неделниот период на одржување. Промената во однос на почетните вредности во вкупниот резултат на YMRS, покажа постојано подобрување кое било споредливо кај рисперидон и халоперидол во 12-тата недела.

Ефикасноста на рисперидон како додаток на стабилизатори на расположението во третманот на акутна манија, демонстрирана е во една од две двојно слепи 3-неделни испитувања, кај околу 300 пациенти кои ги исполнувале DSM-IV критериумите за биполарно нарушување тип I. Во првото 3-неделно испитување, рисперидон во дози од 1 mg до 6 mg/ден, со почетна доза од 2 mg на ден, како додаток на литиум или валпроат, покажал подобар резултат во однос на монотерапија на валпроат или литиум, според однапред дефиниран примарен

исход, односно, промената во вкупниот YMRS резултат, на 3-та недела од третманот, во однос на почетните вредности. Во второто 3-неделно испитување, рисперидон во дози од 1 до 6 mg/ден, со почетна доза од 2 mg, како додаток на литиум, валпроат или карбамазепин, покажал резултат кој не бил подобар од монотерапијата со литиум, валпроат или карбамазепин, во намалување на вкупниот YMRS резултат. Можно објаснување за лошиот резултат на ова испитување е засилениот клиренс на рисперидон и 9-хидроксирисперидон поради дејството на карбамазепин, што доведува до субтерапевтски концентрации на рисперидон и 9-хидроксирисперидон. Кога карбамазепин групата била исклучена во *post-hoc* анализата, рисперидон во комбинација со литиум или валпроат покажале подобри резултати од монотерапијата со литиум или валпроат, во намалување на вкупниот YMRS резултат.

Перзистентна агресија кај деменција

Ефикасноста на рисперидон во лекување на бихевиорални и психолошки симптоми на деменција (BPSD), кои вклучуваат нарушувања во однесувањето, како што е агресија, агитација, психоза, активност и афективни нарушувања, прикажана е во три двојно слепи, плацебо-контролирани испитувања кај 1150 постари пациенти со умерена до тешка деменција. Во едно испитување биле применети непроменливи дози на рисперидон од 0,5 mg, 1 mg и 2 mg/ден. Во две клинички испитувања со променливи дози, биле вклучени групи на лекување со рисперидон во опсег од 0,5 до 4 mg/ден и 0,5-2 mg/ден. Рисперидон покажал статистички значајна и клинички важна ефикасност во лекување на агресија и помала конзистентност во лекување на агитација и психоза кај постари пациенти со деменција (мерено според скалата за мерење на бихевиорална патологија кај Алцхајмерова болест [eng. *BEHAVEAD, Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*] и *Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]*). Ефектот од третманот со рисперидон бил независен од *Mini-Mental State Examination (MMSE)* резултатот (и како резултат од сериозноста на деменцијата); седативното дејство на рисперидон; присуството или отсуството на психоза и од видот на деменција: Алцхајмерова, васкуларна, или комбинирана. (видете исто така дел 4.4)

Педијатриска популација

Нарушувања во однесувањето

Ефикасноста на рисперидон во краткотраен третман на нарушување во однесувањето, демонстрирано е во две двојно слепи плацебо-контролирани испитувања кај околу 240 пациенти, на возраст од 5 до 12 години со дијагностицирано нарушување во однесувањето (DBD) според DSM-IV и гранични интелектуални способности или блага до умерена ретардација/ нарушување на учење. Во двете клинички испитувања, рисперидон во дози од 0,02 до 0,06 mg/kg/ден бил значително подобар во однос на плацебо, во однапред дефиниран примарен исход, односно, промена во скалата за нарушување во однесувањето според *Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF)*, во 6-тата недела, во однос на почетните вредности.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Рисперидон се метаболизира во 9-хидроксирисперидон, кој има слична фармаколошка активност како и рисперидон (видете дел Биотрансформација и елиминација).

Апсорпција

Рисперидон по перорална примена целосно се апсорбира, достигнувајќи максимални плазматски концентрации во рок од 1 до 2 часа. Апсолутната перорална биорасположливост на рисперидон изнесува 70% (CV=25%). Релативната перорална биорасположливост на рисперидон од една таблета изнесува 94% (CV=10%) споредено со раствор. Храната нема влијание врз апсорпцијата на рисперидон, па затоа може да се земе со и без храна. Кај повеќето пациенти состојба на динамичка рамнотежа на рисперидон се постигнува по 1 ден, а на 9-хидроксирисперидон се постигнува по 4-5 дена по примената.

Дистрибуција

Рисперидон се дистрибуира брзо. Волуменот на дистрибуција изнесува 1-2 l/kg. Во плазмата, рисперидонот се врзува со албуминот и со алфа1-киселинскиот гликопротеин. Врзувањето на рисперидон со плазма-протеините изнесува 90 %, а на 9-хидроксирисперидон изнесува 77 %.

Биотрансформација и елиминација

Рисперидон се метаболизира преку CYP 2D6 во 9-хидроксирисперидон, кој има слична фармаколошка активност како и рисперидон. Рисперидон и 9-хидроксирисперидон претставуваат активна фракција со антипсихотично дејство. CYP 2D6 е подложен на генетски полиморфизам. Екстензивните CYP 2D6 метаболизатори брзо го конвертираат рисперидон во 9-хидроксирисперидон, додека пак слабите CYP 2D6 метаболизатори го претвораат многу побавно. Иако екстензивните метаболизатори имаат пониски концентрации на рисперидон и повисоки концентрации на 9-хидроксирисперидон од слабите метаболизатори, фармакокинетиката на комбинацијата рисперидон и 9-хидроксирисперидон (т.е., активната фракција со антипсихотичното дејство), после еднократни и повеќекратни дози, е слична и кај екстензивните и кај слабите метаболизатори на CYP 2D6.

Друг метаболички пат на рисперидон е N-деалкилација. *In vitro* испитувањата на микрозомите на човечки хепар покажуваат дека рисперидон во клинички релевантни концентрации не го инхибира значајно метаболизмот на лековите метаболизирани преку цитохром P450 изоензими, вклучувајќи CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Една седмица по апликацијата на перорален рисперидон, 70 % од дозата се излачува преку урината, а 14 % преку фецесот. Во урината, рисперидон и 9-хидроксирисперидон претставуваат 35-45 % од дозата.

Остатокот се неактивни метаболити. По перорална апликација, кај психотични пациенти, полуживотот на елиминација на рисперидон изнесува околу 3 часа. Полуживотот на елиминација на 9-хидроксирисперидон и на активната фракција со антипсихотично дејство изнесува 24 часа.

Линеарност/нелинеарност

При примена на дози кои се во терапевтскиот опсег, концентрацијата на рisperидон во плазмата е размерна со дозата.

Постари пациенти, ренална и хепатална инсуфициенција

Фармакокинетските испитувања на единечна доза на перорален рisperидон, кај постари лица покажале во просек 43% повисоки концентрации на активната фракција со антипсихотично дејство во плазмата, 38% подолг полуживот и за 30% помал клиренс на активната фракција со антипсихотично дејство.

Кај возрасни со умерена ренална болест, клиренсот на активниот остаток бил приближно 48% од клиренсот кај млади здрави возрасни лица. Кај возрасни со тешка ренална болест, клиренсот на активниот остаток бил приближно 31% од клиренсот кај млади здрави возрасни лица. Полуживотот на активната фракција бил 16,7 часа кај здрави возрасни лица, 24,9 часа кај возрасни со умерена ренална болест (или ~1,5 пати подолго отколку кај младите возрасни), и 28,8 часа кај пациенти со сериозна ренална болест (или ~1,7 пати подолго отколку кај младите возрасни). Рisperидон плазма концентрациите биле нормални кај пациенти со хепатална инсуфициенција, но средната слободна фракција на рisperидон во плазмата била зголемена за 37,1%.

Пероралниот клиренс и полуживотот на елиминација на рisperидон и на активната фракција кај возрасни со умерени и тешки хепатални нарушувања не биле значително различни одистите параметри кај млади здрави возрасни лица.

Педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на рisperидон и 9-хидроксириперидон и активната фракција со антипсихотични дејства кај деца е слична како кај возрасни.

Пол, раса и навики за пушење

Со фармакокинетска анализа забележано е дека полот, расата или навиките за пушење, не влијаат на фармакокинетиката на рisperидон или активната фракција со антипсихотично дејство.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Во испитувања на (суб)хронична токсичност, во кои лекот бил применет кај полово незрели стаорци и кучиња, забележани се дозно-зависни дејства врз женските и машките репродуктивни органи и млечните жлезди. Овие дејства се поврзани со зголемување на серумските нивоа на пролактин, што е последица на блокирачкото дејство на рisperидон врз допаминските D2-рецептори. Дополнително, испитувањата на ткивни култури сугерираат дека, при тумори на дојка, растот на клетките може да биде стимулиран од пролактинот. Рisperидон не е тератоген кај стаорци и кај зајаци. Кај репродукциските испитувања со рisperидон кај стаорци, забележани се несакани дејства поврзани со однесувањето при парењето, и породилната тежина и преживувањето на младенчето. Кај стаорци интраутериното изложување на рisperидон било поврзано со когнитивен дефицит во напредната возраст. Други допамински антагонисти, кога ќе се дадат кај бремени животни, предизвикале негативни дејства врз учењето и развој на моториката на младенчето. Во испитувањето на токсичност кај млади стаорци, биле забележани зголемена

смртност на младенчињата и одложување на физичкиот развој. Во 40 неделно испитување со млади кучиња, сексуалното созревање било одложено. Врз основа на AUC, растот на долгите коски не бил засегнат кај кучињата при доза 3,6 пати поголема од максималната хумана изложеност кај адолесцентите (1,5 mg/дневно); додека дејствата на долгите коски и сексуалното созревање биле набљудувани на 15 пати од максималната хумана изложеност кај адолесцентите.

Рисперидон не бил генотоксичен во „батерија“-тестови. Во перорални испитувања на канцерогеност на рисперидон, кај стаорци и глвци, забележани се зачестени аденоми на хипофиза (кај глвци), аденоми на ендокриниот панкреас (кај стаорци) и аденоми на млечната жлезда (кај двата вида). Овие тумори може да бидат поврзани со пролонгиран антагонизам на допамински D2-рецептори и хиперпролактинемија. Значењето на овие наоди на тумори кај глодари, во смисла на ризик кај луѓето, не е познато. *In vitro* и *in vivo* анималните модели покажале дека високи дози на рисперидон, може да предизвикаат пролонгирање на QT-интервалот, кој може да биде поврзан со теоретски зголемен ризик од аритмија *torsades de pointes* кај пациентите.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата:

Лактоза хидрат

Натриум лаурилсулфат

Колоиден, безводен силициум диоксид

Микрокристална целулоза

Пченкарен скроб, прежелатинизиран

Натриум скробен гликолат (тип А)

Магнезиум стеарат

Рисет 1mg

Филм-обвивка:

Титан диоксид (E171)

Хипромелоза

Макрогол 6000

Макрогол 400

Рисет 2 mg

Филм-обвивка:

Титан диоксид (E171)

Хипромелоза

Макрогол 6000

Макрогол 400

Железо оксид црвен (E172)

Железо оксид жолт (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.



6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Начин на чување

Лекот да се чува на температура до 25°C.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Блистер PVC/PVdC/Al во картонска кутија

1 mg: 20 филм- обложени таблети во кутија

2 mg: 20 филм- обложени таблети во кутија

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Не постојат посебни упатства за употреба/ракување.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р.Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

06.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2022 година

