

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Рисперидон Алкалоид® 1 mg, 2 mg или 3 mg филм-обложени таблети
Рисперидон Алкалоид® 1 mg/1 ml перорален раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Рисперидон Алкалоид 1 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 1 mg рисперидон.

Помошни супстанции со потврдено дејство: лактоза монохидрат

Рисперидон Алкалоид 2 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 2 mg рисперидон.

Помошни супстанции со потврдено дејство: лактоза монохидрат; боја Е 110

Рисперидон Алкалоид 3 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 3 mg рисперидон.

Помошни супстанции со потврдено дејство: лактоза монохидрат

Рисперидон Алкалоид 1 mg/1 ml перорален раствор

1 ml перорален раствор содржи 1 mg рисперидон.

Помошни супстанции со потврдено дејство: натриум бензоат (Е 211).

За целосна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- филм-обложени таблети

Рисперидон Алкалоид 1 mg филм-обложени таблети

Бели, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети.

Рисперидон Алкалоид 2 mg филм-обложени таблети

Жолтопортокалови, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети, со пресечна линија на едната страна.

Рисперидон Алкалоид 3 mg филм-обложени таблети

Жолти, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети, со пресечна линија на едната страна.

- Перорален раствор

Рисперидон Алкалоид 1 mg/1 ml перорален раствор

Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ



4.1 Терапевтски индикации

Рисперидон Алкалоид е индициран за лекување пациенти со шизофренија.

Рисперидон Алкалоид е индициран за терапија на умерени до тешки манични епизоди при биполарни растројства.

Рисперидон Алкалоид е индициран за краткотрајна терапија (до 6 недели) на перзистентна агресивност кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција, кај кои нема одговор на други нефармаколошки пристапи на лекување и кога постои ризик од самоповредување или од повредување на другите.

Рисперидон Алкалоид е индициран за краткотрајна симптоматска терапија (до 6 недели) на нарушувања на однесувањето, со перзистентна агресивност, кај деца над 5-годишна возраст и кај адолесценти со потпросечно интелектуално функционирање или со ментална ретардација (дијагностицирана според DSM-IV критериум), кај кои има потреба од фармаколошки третман поради интензитетот на агресивното или на деструктивното однесување. Фармаколошкиот третман треба да биде интегрален дел од поопширна и комбинирана програма на лекување, вклучувајќи психосоцијални и едукативни мерки. Се препорачува рисперидон да биде препишан од специјалист по детска неврологија, од психијатар за деца и за адолесценти или од доктор којшто е доволно запознаен со нарушувањата на однесувањето кај деца и кај адолесценти.

4.2 Дозирање и начин на примена

Пипетата е обележана во милилитри, со минимален волумен 0,25 ml и максимален волумен 3 ml. Поделбените ознаки на пипетата почнуваат од 0,25 ml перорален раствор (еднакво на 0,25 mg рисперидон) и се зголемуваат до 3 ml перорален раствор (еднакво на 3 mg рисперидон).

Шизофренија

Возрасни

Рисперидон Алкалоид може да се дава еднаш или двапати дневно.

Пациентите треба да започнат со 2 mg/ден рисперидон. Вториот ден дозата може да се зголеми на 4 mg/ден. Потоа, дозата може да остане непроменета или да биде индивидуално приспособена, по потреба. За најголем број пациенти адекватната дневна доза се движи меѓу 4 и 6 mg. Кај некои пациенти може да биде поадекватно дозата побавно да се титрира, а почетната доза и дозата на одржување да бидат пониски.

Дозите над 10 mg/ден немаат поголема ефикасност и можат да предизвикаат екстрапирамидни симптоми. Безбедноста на дози над 16 mg/ден не е испитана и затоа не се препорачуваат.

Постари лица

Се препорачува почетна доза од 0,5 mg двапати дневно. Оваа доза може да се приспособува индивидуално, со зголемувања од 0,5 mg двапати дневно, сè до конечна доза од 1 до 2 mg двапати дневно.

Деца

Рисперидон не се препорачува за деца со шизофренија под 18-годишна возраст, поради недостиг на податоци за ефикасноста.

Манични епизоди при биполарни растројства

Возрасни



Рисперидон Алкалоид треба да се дава еднаш дневно, почнувајќи со доза од 2 mg. Приспособувањата на дозата, доколку се индицирани, треба да се вршат во интервали од најмалку 24 часа и во дозни инкременти од 1 mg/ден. Ефикасноста се покажува со флексибилни дози од 1 до 6 mg/ден. Дневни дози над 6 mg/ден не се испитани кај пациенти со манични епизоди.

Како кај сите симптоматски третмани, оправданоста од континуирана употреба на Рисперидон Алкалоид мора редовно да се евалуира.

Постари лица

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

Деца

Рисперидон не се препорачува за деца со биполарна манија под 18-годишна возраст, поради недостиг на податоци за ефикасноста.

Перзистентна агресивност кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција

Се препорачува почетна доза од 0,25 mg двапати дневно. Оваа доза може да се приспособува индивидуално, со зголемувања од 0,25 mg двапати дневно, на секои два дена, по потреба. За најголем број пациенти оптимална доза е 0,5 mg двапати дневно. Сепак, кај некои пациенти може да има потреба од дози и до 1 mg двапати дневно.

Рисперидон Алкалоид не треба да се користи подолго од 6 недели за лекување перзистентна агресивност при Алцхајмерова деменција. За време на терапијата, пациентите мора често 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 лица со телесна тежина ≥ 50 kg се препорачува почетна доза од 0,5 mg еднаш дневно. Оваа доза може да се приспособува индивидуално, со зголемувања од 0,5 mg еднаш дневно, на секои два дена, по потреба. Најчесто, оптимална доза е 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 лица со телесна тежина ≤ 50 kg се препорачува почетна доза од 0,25 mg еднаш дневно. Оваа доза може да се приспособува индивидуално, со зголемувања од 0,25 mg еднаш дневно, на секои два дена, по потреба. Најчесто, оптимална доза е 0,5 mg еднаш дневно. Сепак, кај некои пациенти може да биде доволна доза од 0,25 mg еднаш дневно, додека кај некои може да има потреба од 0,75 mg еднаш дневно.

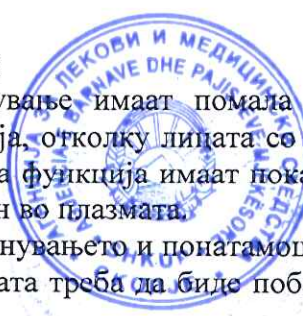
Како кај сите симптоматски третмани, оправданоста од континуирана употреба на Рисперидон Алкалоид мора редовно да се евалуира.

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

Бубрежно и хепатално нарушување

Пациентите со бубрежно нарушување имаат помала можност за елиминација на активната антипсихотична фракција, отколку лицата со нормална бубрежна функција. Пациентите со нарушена хепатална функција имаат покачувања на концентрациите на слободната фракција на рисперидон во плазмата.

Без разлика на индикацијата, започнувањето и понатамошното дозирање треба да бидат преполовени, а титрацијата на дозата треба да биде побавна за пациенти со бубрежно



или со хепатално нарушување. Кај овие групи пациенти, Рисперидон Алкалоид мора да се употребува претпазливо.

Начин на примена

Рисперидон Алкалоид е за перорална употреба. Храната не ја засегнува апсорпцијата на Рисперидон Алкалоид. Кога е потребно, се препорачува постепено прекинување на терапијата. Акутни апстиненцијални симптоми како гадење, повраќање, потење и несоница, многу ретко, се пријавени по нагло прекинување на високи дози на антипсихотици (видете го делот 4.8). Може да дојде и до повторна појава на психотичните симптоми. Пријавени се и нарушувања на неволните (неконтролираните) движења (акатизија, дистонија, дискинезија).

Преминување од други антипсихотици на рисперидон

Секогаш кога е медицински соодветно, се препорачува постепено прекинување на претходната терапија, додека се почнува терапијата со Рисперидон Алкалоид. Кога е медицински соодветно, кога се преминува од терапија со депо антипсихотици, терапијата со Рисперидон Алкалоид треба да се почне во моментот кога треба да се земе следната препишана инјекција. Потребата од континуирана антипаркинсонова терапија треба периодично да се реevalуира.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на која било друга состојка на лекот.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Постари пациенти со деменција

Зголемен mortalитет кај постари лица со деменција

Постарите пациенти со деменција третирани со атипични антипсихотици имаат покачен mortalитет, споредени со плацебо во метаанализата на 17 контролирани студии со атипични лекови, вклучувајќи го и рисперидонот. Во плацебо-контролирани студии со рисперидон, кај оваа популација, инциденцата на mortalитетот е 4,0 % за пациентите третирани со рисперидон, наспроти 3,1 % кај пациентите третирани со плацебо. Средната возраст на пациенти кои починале е 86 години (распон 67 – 100).

Податоците од две големи студии покажаа дека постарите пациенти со деменција кои примаат антипсихотици имаат малку зголемен ризик од смрт во однос на оние кои не примаат антипсихотици. Точната пресметка на овој ризик не е позната. Исто така не е познато колку овој процент на смртност се должи на антипсихотичната терапија.

Истовремена употреба на фурсемид

Во плацебо-контролираните студии на рисперидон кај постари пациенти со деменција е забележана повисока инциденца на mortalитет кај пациентите третирани со фурсемид и со рисперидон (7,3 %; средна возраст 89 години, распон 75 – 97), споредено со пациентите третирани само со рисперидон (3,1 %; средна возраст 84 години, распон 70 – 96) или само со фурсемид (4,1 %; средна возраст 80 години, распон 67 – 90). Покачениот mortalитет кај пациентите третирани со фурсемид и со рисперидон е забележан во две од четири клинички студии. Истовремената употреба на рисперидон со други диуретици (главно тиазидни диуретици во пониски дози) не била поврзана со слични пронајдоци. Не е идентификуван патофизиолошки механизам за да се објасни овој наод, а не е забележан ниту конзистентен образец за причините за смрт. Сепак, потребна е претпазливост и проценка на ризиците и на користа од оваа комбинација пред да се донесе одлука за нејзина употреба. Не постои покачена инциденца на mortalитет меѓу пациенти кои земаат други диуретици заедно со рисперидон. Без

разлика на третманот, дехидратацијата е севкупен ризик-фактор за mortalitetот и затоа треба внимателно да се избегнува кај постари лица со деменција.

Цереброваскуларни несакани настани (ЦВНН)

Во плацебо-контролираните студии кај постари пациенти со деменција е забележана повисока инциденца (приближно 3 пати) на цереброваскуларни несакани настани при употребата на атипични антипсихотици.). Збирните податоци од 6 плацебо-контролирани студии, главно кај постари пациенти (> 65 години) со деменција, покажале дека ЦВНН (сериозни, несериозни 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 коефициентот (95% интервал на доверба) бил 2.96 (1.34; 7.50). Механизмот за овој зголемен ризик не е познат. Зголемеиот ризик не може да се исклучи за другите антипсихотици или за другите пациентски популации. Рисперидон треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со ризик-фактори за мозочен удар.

Ризикот од ЦВНН е значително повисок кај пациенти со мешан или со васкуларен тип на деменција, споредено со Алцхајмеровата деменција. Затоа, пациентите со други типови деменции од Алцхајмеровата не треба да се третираат со рисперидон. Докторите се советуваат да ги проценат ризиците и придобивките од користењето на рисперидон кај постарите пациенти со деменција, земајќи ги предвид предиспонирачките ризик-фактори за мозочен удар, кај секој пациент посебно. 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; проблеми со говорот или со видот. Треба да се разгледаат сите можности за терапија, без одлагање, вклучувајќи го и прекинувањето на рисперидонот. Рисперидон треба да се користи краткотрајно, за перзистентна агresiја, кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција, како дополнување на нефармаколошките приоди на лекување, кои имаат ограничена ефикасност или не се ефикасни, и кога постои потенцијален ризик од самоповредување или од повредување на другите. Пациентите треба редовно да се контролираат, како и да се процени потребата за продолжување на терапијата.

Ортостатска хипотензија

Поради алфа-блокирачкото дејство на рисперидон, може да се појави ортостатска хипотензија, особено во почетокот на терапијата. Клинички значајна хипотензија е забележана постмаркетиншки, при истовремена употреба на рисперидон и антихипертензивна терапија. Рисперидон треба да се употребува претпазливо кај пациенти со историја на кардиоваскуларно заболување (на пр. срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт, абнормалности во спроводливоста, дехидратација, хиповолемија, цереброваскуларно заболување). Кај овие пациенти дозата треба постепено да се зголемува (видете го делот 4.2 Дозирање и начин на употреба). Доколку се појави хипотензија, треба да се размисли за намалување на дозата.

Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза

Пријавувани се случаи на леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза кај пациенти кои користеле антипсихотици вклучувајќи го и рисперидонот. Агранулоцитоза е пријавувана многу ретко (< 1/10.000 пациенти) за време на пост-маркетиншкиот период.

Овие пациенти треба да бидат мониторираи во првите неколку месеци од терапијата и треба да се размисли за прекин на терапијата со рисперидон при првиот знак за

намалување на бројот на леукоцитите доколку рисперидонот е единствената можна причина кај пациентот за појава на леукопенијата.

Пациентите со клинички значајна неутропенија треба внимателно да се следат за појава на треска или други симптоми и знаци на инфекција и да се третираат веднаш доколку се појават такви симптоми и знаци. На пациентите со тешка неутропенија (при којашто апсолутниот број на неутрофили $< 1 \times 10^9/L$) треба да им се прекине терапијата со рисперидон и да им се следи бројот на леукоцити сè до закрепнување.

Тардивна дискинезија/екстрапирамидни симптоми (ТД/ЕПС)

Лековите кои имаат антагонистичко дејство врз допаминските рецептори можат да предизвикаат тардивна дискинезија која се карактеризира со ритмички неволни движења, претежно на јазикот и/или на лицето. Појавата на екстрапирамидни симптоми е ризик-фактор за развој на тардивна дискинезија. Доколку се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија, треба да се размисли за прекин на сите антипсихотични лекови.

Потребна е претпазливост кај пациентите кои истовремено примаат и психостимуланти (на пример, метилфенидат) и рисперидон, бидејќи екстрапирамидалните симптоми може да се појават при приспособување на дозата на едниот или на двата лека. Се препорачува постепено повлекување на психостимулативниот третман (видете го делот 4.5).

Невролептичен малиген синдром (НМС)

Невролептичниот малиген синдром, карактеризиран со хипертермија, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност, нарушена свест и со покачени нивоа на серумска креатинин фосфокиназа, е пријавен при лекување со антипсихотици. Други знаци можат да бидат миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутна бубрежна инсуфициенција. При ваков случај, треба да се прекине употребата на сите антипсихотици, вклучително и употребата на рисперидон.

Паркинсонова болест и деменција со Lewy тела

Докторот треба да го процени ризикот наспроти користа при препишување антипсихотици, вклучително и рисперидон, кај пациенти со Паркинсонова болест или со деменција со Lewy тела. Паркинсоновата болест може да се влоши со рисперидон. И двете групи пациенти имаат повисок ризик да добијат невролептичен малиген синдром, а имаат и повисока сензитивност кон антипсихотични лекови. Овие пациенти беа исклучени од клиничките испитувања. Зголемената сензитивност може да се манифестира со конфузија, оптунација, постурална нестабилност со чести падови, како и со екстрапирамидни симптоми.

Хипергликемија и дијабетес мелитус

Пријавени се хипергликемија, дијабетес мелитус и егзацербација на веќе постоечки дијабетес за време на терапијата со рисперидон. Во некои случаи пријавено е покачување на телесната тежина, што може да биде предиспонирачки фактор. Многу ретко биле поврзани со кетоацидоза, а ретко и со дијабетична кома. Се препорачува соодветен клинички мониторинг, во согласност со упатствата за употреба на антипсихотични лекови. Пациентите лекувани со кој било атипичен антипсихотик, вклучувајќи го и рисперидонот, треба да се следат за симптоми на хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија и слабост). Пациентите со дијабетес мелитус треба редовно да се следат заради контролирање на гликозата во крвта.

Зголемување на телесната тежина

При употребата на рисперидон е забележано значително зголемување на телесната тежина. Пациентите треба редовно да ја контролираат својата тежина.

Хиперпролактинемија

Хиперпролактинемијата е чест несакан ефект којшто се појавува при терапијата со рисперидон. Евалуација на нивото на пролактинот во плазмата се препорачува кај пациентите кај кои се појавиле несакани ефекти поврзани со пролактин (на пример, гинекомастија, менструални нарушувања, ановулација, нарушување на плодноста, намалено либидо, еректилна дисфункција и галактореја).

Студиите на ткивни култури сугерираат дека растот на клетките од тумор на дојка кај луѓе може да биде стимулиран од пролактин. Иако не постои јасна поврзаност со употребата на антипсихотици (од клиничките и од епидемиолошките студии), потребна е претпазливост кај пациенти со претходна историја на болеста. Рисперидон треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со постојна хиперпролактинемија и кај пациенти со тумори зависни од пролактин.

Пролонгирање на QT-интервалот

Пролонгирање на QT-интервалот е многу ретко пријавено во постмаркетиншкиот период. Како и со другите антипсихотици, потребна е претпазливост кај пациентите со познати кардиоваскуларни заболувања, со фамилијарна историја на пролонгирање на QT-интервалот, со брадикардија или со нарушувања на електролитниот баланс (хипокалиемија, хипомагнезијемија), бидејќи може да биде зголемен ризикот од аритмоген ефект. Потребна е претпазливост и при истовремена употреба со лекови за кои се знае дека го пролонгираат QT-интервалот.

Напади

Рисперидон треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со историја на епилептични напади или со други состојби кои потенцијално го намалуваат прагот на конвулзиите.

Пријапизам

Во тек на терапијата со рисперидон може да се појави пријапизам, поради алфа-адренергичната блокада.

Регулирање на телесната температура

Нарушувањето на способноста на организмот да ја намалува телесната температура се препишува на дејството на антипсихотиците. При препишување рисперидон се препорачува соодветна нега на пациенти кај кои придружните состојби може да придонесат за зголемување на телесната температура, како на пр. напорно вежбање, изложување на силна топлина, примање лекови со антихолинергично дејство или дехидратација.

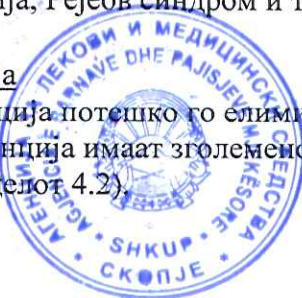
Антиеметичен ефект

Антиеметичниот ефект на рисперидонот е забележан уште во претклиничките студии. Овој ефект може да ги маскира симптомите на предозирање со некои лекови и состојби како што се интестинална обструкција, Рејеов синдром и тумор на мозокот.

Ренална и хепатална инсуфициенција

Пациентите со ренална инсуфициенција потешко го елиминираат рисперидонот, а пациентите со хепатална инсуфициенција имаат зголемено ниво на слободен рисперидон во плазмата (видете го делот 4.2).

Венски тромбоемболизам (ВТЕ)



Пријавени се случаи на венски тромбоемболизам при употреба на антипсихотици. Бидејќи пациентите кои се лекуваат со антипсихотици често имаат и други фактори за појава на ВТЕ, сите можни ризик фактори за ВТЕ треба да се идентификуваат пред и за време на терапијата со рисперидон и треба да се преземат превентивни мерки.

Интраоперативен синдром на размекнат ирис

Овој синдром е забележан кај пациенти кои примале алфа 1а адренергични антагонисти вклучувајќи го рисперидонот (видете го делот 4.8). Овој синдром може да го зголеми ризикот од компликации за време на операција на окото, па затоа пред операција на окото треба да се извести хирургот доколку пациентот прима вакви лекови. Прекинот на антипсихотичната терапија треба да се процени зависно од состојбата на пациентот.

Педијатриска популација

Пред да се препише рисперидон на дете или на адолесцент со нарушување во однесувањето, претходно треба да се проверат физичките и социјалните причини за агресивното однесување, како на пример болка или несоодветни барања на средината.

Седативното дејство на рисперидон треба внимателно да се следи кај оваа популација, поради можните последици врз способноста за учење. Промената на времето на земање на рисперидонот може да го намали влијанието на седацијата врз вниманието кај децата и кај адолесцентите.

Рисперидон е поврзан со средно зголемување на телесната тежина и на индексот на телесна маса (БМИ). Се препорачува мерење на телесната тежина пред започнување на третманот и редовно мониторирање на телесната тежина. Промените во висината, во долготрајни отворени студии, биле во очекуваните рамки за оваа возраст. Ефектот од долготрајната терапија со рисперидон врз сексуалното созревање и врз висината не е адекватно проучен.

Поради потенцијалниот ефект на продолжена хиперпролактинемија врз растот и врз сексуалното созревање кај децата и кај адолесцентите, треба да се прават редовни клинички прегледи на ендокриниот статус, вклучувајќи и мерења на висината, тежината, сексуалната матурација, следење на менструалната функција, како и на други потенцијални ефекти поврзани со пролактинот.

Резултатите од една мала постмаркетиншка опсервациона студија покажаа дека субјектите изложени на рисперидон на возраст од 8 до 16 години биле во просек околу 3,0 до 4,8 cm повисоки од оние кои примале други атипични антипсихотични лекови. Оваа студија не била соодветна за да се утврди дали изложеноста на рисперидон влијаела врз конечната висина на групата или резултатот се должи на директниот ефект на рисперидонот врз растот на коските, или на ефектот на самата основна болест врз растот на коските, или подобрата контрола на основната болест резултирала со зголемување на линеарниот раст.

Во текот на терапијата со рисперидон се препорачува редовна проверка заради можна појава на екстрапирамидни симптоми и на други нарушувања на движењата.

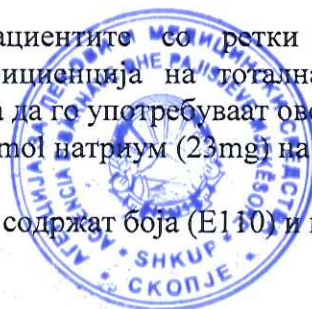
За специфики во дозирањето кај деца и кај адолесценти, видете го делот 4.2.

Помошни супстанции:

Таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки херeditарни проблеми на интолеранција на галактоза, дефициенција на тотална лактаза или со гликозно-галактозна малапсорпција, не треба да го употребуваат овој лек.

Таблетите содржат помалку од 1 mmol натриум (23mg) на доза, т.е. би можело да се каже дека се без натриум.

Филм-обложените таблети од 2 mg содржат боја (E110) и може да предизвикаат алергиска реакција.



Пероралниот раствор содржи 0.50 mg натриум бензоат на секој милилитар.
Пероралниот раствор содржи помалку од 1 mmol натриум (23mg) на доза, т.е. би можело да се каже дека е без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Фармакодинамски интеракции

Лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT-интервалот

Како и со другите антипсихотици, потребна е претпазливост при препишување на рисперидон со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT-интервалот, на пример антиаритмици (кинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол), трициклични антидепресиви (амитриптилин), тетрациклични антидепресиви (на пример, мапротилин), некои антихистаминици, други антипсихотици, некои лекови против маларија (кинин и мефлокин), како и при препишување на рисперидон со лекови што предизвикуваат електролитен дисбаланс (хипокалиемија, хипомагнезијемија), брадикардија или со лекови кои го инхибираат хепаталниот метаболизам на рисперидонот (овој список на лекови е индикативен и не е целосен).

Психостимуланси

Комбинираната употреба на психостимуланси (на пример, метилфенидат) со рисперидон може да доведе до појава на екстрапирадални симптоми при промена на едната или на двете терапии (видете го делот 4.4).

Лекови со централно дејство и алкохол

Рисперидон треба да се користи со претпазливост во комбинација со други супстанции со централно дејство, особено со алкохол, опијати, антихистаминици и со бензодиазепини, поради зголемениот ризик од седација.

Леводопа и агонисти на допамин

Рисперидонот може да го антагонизира ефектот на леводопа и на другите агонисти на допамин. Доколку оваа комбинација се смета за неопходна, особено кај крајната фаза на Паркинсоновата болест, треба да се препише најниската ефективна доза за секоја терапија.

Лекови со хипотензивен ефект

Клинички значајна хипотензија е забележана во постмаркетиншкио период при истовремена употреба на рисперидон и на антихипертензивен третман.

Палиперидон

Истовремена употреба на рисперидон со палиперидон не се препорачува бидејќи палиперидонот е активен метаболит на рисперидон, и нивната комбинација може да доведе до изложување на поголем антипсихотичен ефект.

Фармакокинетски интеракции

Храната не влијае на апсорпцијата на рисперидон.

Рисперидонот главно се метаболизира преку CYP2D6, а во помала мера и преку CYP3A4. И рисперидон и неговиот активен метаболит 9-хидрокси-рисперидон се супстрати на П-гликопротеин (P-gp). Супстанции кои ја модифицираат активноста на CYP2D6 или супстанции кои силно ја инхибираат или ја индуцираат активноста на



CYP3A4 и/или на P-gr може да влијаат на фармакокинетиката на активната фракција на рисперидонот.

Силни инхибитори на CYP2D6

Истовремената употреба на рисперидон со силен CYP2D6 инхибитор може да ги зголеми плазматските концентрации на рисперидонот, но помалку од активната антипсихотична фракција. Повисоките дози на силен CYP2D6 инхибитор може да ги зголемат концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидонот (на пример, пароксетин – видете подолу во текстот). Се очекува други инхибитори на CYP2D6, како што е кинидинот, да влијаат на плазматските концентрации на рисперидон на сличен начин. Кога истовремено се користи пароксетин, кинидин или друг силен CYP2D6 инхибитор, особено при повисоки дози, докторот треба повторно да го процени дозирањето на Рисперидон Алкалоид.

CYP3A4 и/или P-gr инхибитори

Истовремената употреба на рисперидон со силен CYP3A4 и/или P-gr инхибитор може значајно да ја зголеми плазма концентрацијата на активната антипсихотична фракција на рисперидонот. Кога во терапијата со рисперидон истовремено се вклучува или се прекинува примената на итраконазол или некој друг силен CYP3A4 и/или P-gr инхибитор, докторот треба повторно да го провери дозирањето на рисперидонот.

CYP3A4 и/или P-gr индуктори

Истовремената употреба на рисперидон со силен CYP3A4 и/или P-gr индуктор може да ја намали плазматската концентрација на активната антипсихотична фракција на рисперидон. Кога истовремено се иницира или се прекинува истовремената употреба на карбамазепин или друг силен CYP3A4 и/или Pgr индуктор, докторот треба повторно да го процени дозирањето на Рисперидон Алкалоид. Ефектот на CYP3A4 индукторите зависи од времето, и може да се потребни најмалку 2 недели за да се постигне максимален ефект по воведувањето. Спротивно на тоа, по прекинувањето, индукцијата на CYP3A4 може да поминат најмалку 2 недели за да се намали ефектот.

Лекови кои имаат висок афинитет да се врзуваат за протеините

Кога рисперидон се користи заедно со вакви лекови, не постои клинички релевантно поместување на кој било од овие лекови од плазма-протеините. Кога се користат истовремено, треба да се консултира соодветната ознака за информации за метаболизмот и можната потреба за приспособување на дозата.

Педијатриска популација

Студиите за интеракција се изведуваат само кај возрасни. Релевантноста на резултатите од овие студии кај педијатриски пациенти е непозната.

Комбинираната употреба на психостимуланси (на пример, метилфенидат) со рисперидон кај деца и кај адолесценти не ја менува фармакокинетиката и ефикасноста на рисперидон.

Примери

Лековите кои потенцијално можат да имаат или кои се покажало дека немаат интеракција со рисперидон се наведени подолу:

Ефект на други лекови врз фармакокинетиката на рисперидон

Антибактериски лекови:



- Еритромицинот, умерен инхибитор на CYP3A4 и P-гр инхибитор, не ја менува фармакокинетиката на рисперидонот и на активната антипсихотична фракција.
- Рифампицинот, силен CYP3A4 индуктор и индуктор на P-гр, ја намалува плазматската концентрација на активната антипсихотична фракција.

Антихолинестерази:

- Донепезилот и галантаминот, како супстрати на CYP2D6 и на CYP3A4, не покажуваат клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на рисперидонот и на активната антипсихотична фракција.

Антиепилептици:

- Карбамазепинот, силен CYP3A4 инхибитор и индуктор на P-гр, покажа дека ги намалува плазматските концентрации на активната антипсихотична фракција на рисперидонот. Слични ефекти може да се забележат, на пример, со фенитоин и со фенобарбитал, кои исто така ги индуцираат CYP3A4, како и P-гликопротеинот.
- Топираматот многу малку ја намалува биорасположливоста на рисперидонот, но не и на активната антипсихотична фракција. Затоа, оваа интеракција веројатно нема да биде од клиничко значење.

Антифунгални лекови:

- Итраконазолот, силен CYP3A4 инхибитор и P-гр инхибитор, во доза од 200 mg/ден, ја зголемува плазматската концентрација на активната антипсихотична фракција за околу 70 %, во дози од 2 до 8 mg/ден од рисперидон.
- Кетоконазолот, силен CYP3A4 инхибитор и P-гр инхибитор, во доза од 200 mg/ден ја зголемува плазматската концентрација на рисперидонот и ја намалува плазматската концентрација на 9-хидрокси-рисперидон.

Антипсихотици:

- Фенотијазините може да ја зголемат концентрацијата на рисперидонот во плазмата, но не и онаа на активната антипсихотична фракција.

Антивирални лекови:

- Инхибитори на протеаза: нема достапни податоци за формални испитувања; сепак, бидејќи ритонавирот е силен CYP3A4 инхибитор и слаб CYP2D6 инхибитор, ритонавир и протеаза-инхибитори кои содржат ритонавир можно е да ја покачат концентрацијата на активната антипсихотична фракција на рисперидон.

Бета-блокатори:

- Некои бета-блокатори може да ја зголемат концентрацијата на рисперидон во плазмата, но не и онаа на активната антипсихотична фракција.

Блокатори на калциумовите канали:

- Верапамилот, умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-гр, ја зголемува плазматската концентрација на рисперидон и активната антипсихотична фракција.

Гастроинтестинални лекови:

- Антагонисти на H₂-рецепторите: циметидин и ранитидин, и двата слаби инхибитори на CYP2D6 и CYP3A4, ја зголемуваат биорасположливоста на рисперидон, но сосема малку на активната антипсихотична фракција.

ССРИ и трициклични антидепресиви:

- Флуоксетинот, силен CYP2D6 инхибитор, ја зголемува концентрацијата на рисперидон во плазмата, но помалку и на активната антипсихотична фракција.
- Пароксетин, силен CYP2D6 инхибитор, во дози до 20 mg/ден, ја зголемува концентрацијата на рисперидон во плазмата, но малку и на активната антипсихотична фракција. Сепак, повисоките дози на пароксетин можат да ја зголемат концентрацијата на активната антипсихотична фракција на рисперидон.
- Трицикличните антидепресиви може да ја зголемат концентрацијата на рисперидон во плазмата, но не и онаа на активната антипсихотична фракција. Амитриптилин не влијае

на фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракција на рисперидон.

- Сертралин, слаб инхибитор на CYP2D6 и флувоксамин, слаб инхибитор на CYP3A4, во дози до 100 mg/ден не се поврзани со клинички значајни промени во концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон. Сепак, дозите повисоки од 100 mg/ден на сертралин или на флувоксамин може да ги зголемат концентрациите на активната антипсихотична фракција рисперидон.

Ефектот на рисперидон врз фармакокинетиката на другите лекови

Антиепилептици:

- Рисперидон не покажува клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на валпроат или на топирамат.

Антипсихотици:

- Арипипразол, CYP2D6 и CYP3A4 супстрат: таблетите рисперидон или инјекциите рисперидон не влијаеле на фармакокинетиката на арипипразол и на неговиот активен метаболит, дехидроарипипразол.

Дигиталис гликозиди:

- Рисперидон не покажува клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на дигоксин.

Литиум:

- Рисперидон не покажува клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на литиум.

Истовремена употреба на рисперидон со фуросемид

- Видете го делот 4.4 во врска со зголемената смртност кај постари пациенти со деменција при истовремена употреба со фуросемид.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Нема доволно податоци за употреба на рисперидон во текот на бременоста. Рисперидон не бил тератоген во студии со животни, но биле забележани други видови репродуктивна токсичност (погледнете го делот 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Кај новороденчињата на мајки кои примале рисперидон во третиот триместар од бременоста може да се појават екстрапирамидални несакани дејства кои може да бидат со различна тежина и времетраење, како агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес или нарушување во хранењето. Затоа, по раѓањето новороденчињата треба да се под лекарски надзор.

Според тоа, рисперидон треба да се употребува при бременост само доколку користа е поголема од ризиците. Ако употребата на лекот треба да се прекине, тоа треба да се направи постепено.

Доење

Во студии на животни, рисперидон и 9-хидроксирисперидон се излачувале во млекото. Покажано е дека рисперидон и 9-хидроксирисперидон во мали количества се излачуваат и во човечкото млеко. Нема податоци за несакани дејства кај доенчиња. Според тоа, треба да се проценат предноста на доењето во однос на потенцијалниот ризик за детето.

Фертилност



Исто како и другите лекови кои се антагонисти на допаминските D2 рецептори, рисперидонот го покачува нивото на пролактин. Хиперпролактинемијата може да го намали лачењето на GnRH, што ќе резултира со намалено лачење на гонадотропин. Ова може да ја намали репродуктивната функција со нарушување на гонадалната стероидогенеза и кај мажите и кај жените.

Во студиите направени кај животни не е забележан овој ефект.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Рисперидон Алкалоид може да има мало или умерено влијание врз способноста за возење или за ракување со машини, поради можните ефекти врз централниот нервен систем и врз видот (погледнете го делот 4.8). Затоа, пациентите треба да бидат посветувани да не управуваат со возила или со машини сè додека не биде позната нивната подносливост на лекот.

4.8 Несакани дејства

Најчести несакани дејства ($\geq 1/10$) се паркинсонизам, сомноленција/седација, главоболка и несоница.

Долунаведените несакани дејства се забележани во клиничките студии или од постмаркетиншкото искуство. Нивната фреквенција се дефинира како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не многу чести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$), непозната фреквенција (не може да биде пресметана од достапните податоци).

Системска класификација	Несакано дејство				
	Фреквенција на јавување				
	Многу често	Често	Не многу често	Ретко	Многу ретко
Инфекции и инфестации		пневмонија, бронхитис, горна респираторна инфекција, синуситис, уринарна инфекција, инфекција на увото, грип	инфекција на респираторниот систем, циститис, инфекција на окото, тонзилитис, онихомикоза, локализиран целулитис, вирусна инфекција, акродерматитис	инфекција	
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем			неутропенија, намален број на белите крвни клетки, тромбоцитопенија, анемија, намален хематокрит, намален број на еозинофили	агранулоцитоза ^c	
Нарушувања на имунолошкиот систем			хиперсензитивност	анафилактичка реакција ^c	
Нарушувања на ендокриниот систем		хиперпролактинемија ^a		нарушена секреција на антидиуретичниот	

				т хормон, појава на гликоза во урината	
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната		покачена телесна тежина, зголемен апетит, намален апетит	дијабетес мелитус ^б , хипергликемија, полидипсија, намалена телесна тежина, анорексија, покачено ниво на холестерол во крвта	интоксикација со вода ^в , хипогликемија, хиперинсулинемија ^в , покачено ниво на триглицериди во крвта	дијабетична кетоацидоза
Психијатриски нарушувања	инсомнија ^г	нарушувања на спиењето, агитација, депресија, анксиозност	манија, конфузија, намалено либидо, нервоза, кошмари	намален афект, аноргазмија, сомнабулизам, нарушување на исхраната поврзано со спиењето, кататонија	
Нарушувања на нервниот систем	седација/ сомноленција, паркинсонизам ^г , главоболка	акатизија ^г , дистонија ^г , вртоглавица, дискинезија ^г , тремор	тардивна дискинезија, церебрална исхемија, неосетливост на дразби, губење на свеста, намалено ниво на свест, конвулзии ^г , синкопа, психомоторна хиперреактивност, нарушување на балансот, абнормална координација, постурална вртоглавица, нарушување на вниманието, дисартрија, дисгеузија, хипоестезија, парестезии	невролептичен малиген синдром, цереброваскуларно нарушување, дијабетична кома, титубација на главата	
Нарушувања на видот		заматен вид, конјуктивитис	фотофобија, сувост во очите, зголемена лакримација, окуларна хиперемија	глауком, нарушување на движењето на очите, превртување со очите, корка на работ на очите, интраоперативен синдром на размекнат ирис ^в	
Нарушувања на увото и на лабиринтот			вертиго, тинитус, болка во ушите		
Срцеви нарушувања		тахикардија	атријална фибрилација, атриовентрикуларен блок, нарушување на спроведувањето, продолжен QT	синус аритмија	

			интервал, брадикардија, промени на ЕКГ, палпитации		
Васкуларни нарушувања		хипертензија	хипотензија, ортостатска хипотензија, вцрвенување	пулмонален емболизам, венска тромбоза	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		диспнеја, фаринго- ларингеална болка, кашлица, епистакса, назална конгестија	аспирациона пневмонија, пулмонална конгестија, ркалки, визинг, дисфонија, респираторно нарушување	синдром на апнеја при спиење, хипервентилација	
Гастроинтестина лни нарушувања		абдоминална болка, абдоминален дискомфорт, вомитус, наузеја, констипација, дијареја, диспепсија, сува уста, забоболка	фекална инконтиненција, фекалом, гастроентеритис, дисфагија, флатуленција	панкреатитис, интестинална опструкција, оток на јазикот, хеилитис	илеус
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		осип, еритем	уртикарија, пруритус, алопесија, хиперкератоза, егзема, сува кожа, дисколорација на кожата, акни, себороичен дерматитис, нарушување на кожата, лезии на кожата	исип предизвикан од лекот, првут	ангиоедем
Мискулноскелетн и нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		мускулни спазми, мускулноскелетна болка, болка во грбот, артралгија	покачено ниво на креатин- фосфокиназа во крвта, ненормално држење на телото, здрвеност на зглобовите, оток на зглобовите, мускулна слабост, болки во вратот	рабдомиолиза	
Ренални и уринарни нарушувања		уринарна инконтиненција	полакиурија, уринарна ретенција, дисурија		
Нарушувања во бременоста, пуерпериум и нарушувања кај новороденчето				апстиненцијален синдром кај новороденче ^в	
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките			еректилна дисфункција, нарушување на ејакулацијата, аменоореја, менструално	пријапизам ^в , одложена менструација, надуеност на дојките, зголемување на	

			нарушување ^г , гинекомастија, галактореја, сексуална дисфункција, болка во дојките, непријатно чувство во дојките, вагинален исцедок	дојките, излачување од дојките	
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација		едем ^г , пирексија, болка во градите, астенија, замор, болка	едем на лицето, морници по телото, зголемена телесна температура, ненормален од, жед, непријатно чувство во градите, слабост, непријатно чувство, непријатност	хипотермија, намалена телесна температура, периферно студенило, апстиненцијален синдром, индурација ^в	
Хепатобилијарни нарушувања			покачени трансаминази, покачени гама- глутамилтрансфераза , покачени хепатални ензими	жолтица	
Повреди, труење и процедурални компликации		паѓање	процедурална болка		

^а Кај некои случаи на пролактинемија може да се појави гинекомастија, нарушувања на менструалниот циклус, аменореја, ановулација, галактореја, нарушување на фертилноста, намалено либидо и еректилна дисфункција.

^б Во плацебо-контролирани студии појавата на дијабетес е пријавена кај 0,18 % од пациентите лекувани со ризперидон во споредба со 0,11 % од пациентите лекувани со плацебо. Инциденцата на појава на дијабетес кај пациентите лекувани со ризперидон е 0,43 %.

^в Забележана при постмаркетиншка употреба на ризперидонот.

^г Во составот на екстрапирамидалното нарушување може да се појават: **паркинсонизам** (хиперсекреција на плунка, мускулноскелетна вкочанетост, лигавене, Cogwheel ригидност, брадикинезија, хипокинезија, масковидно лице, мускулна напнатост, акинезија, нухална ригидност, мускулна ригидност, Паркинсоново одење, абнормален глабеларен рефлекс и Паркинсонов тремор во мирување), **акатизија** (акатизија, немир, хиперкинезија и синдром на немирни нозе), тремор, **дискинезија** (дискинезија, мускулни фасцикулации, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистонија.

Дистонијата вклучува дистонија, хипертонија, тортиколис, неволни мускулни контракции, мускулни контрактури, блефароспазам, окулогирација, парализа на јазикот, фацијални грчеви, ларингоспазам, миотонија, опистотонус, орофарингеални грчеви, плеврототонус, грчеви на јазикот и тризмус.

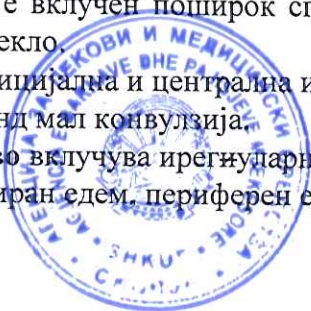
Треба да се забележи дека е вклучен поширок спектар на симптоми, кои не мора да имаат екстрапирамидно потекло.

Инсоминијата вклучува иницијална и централна инсомнија.

Конвулзијата вклучува гранд мал конвулзија.

Менструалното растројство вклучува ирегуларна менструација, олигоменореја.

Едемот вклучува генерализиран едем, периферен едем и тестест едем.



Несакани ефекти со формулации на палиперидон

Палиперидон е активната компонента на рисперидонот. Затоа несаканите дејства кои се очекуваат при употреба на палиперидон може да се појават и при употреба на рисперидон.

Кардијални нарушувања

Синдром на постурална ортостатска тахикардија

Класен ефект

Како и со другите антипсихотици, во постмаркетиншкиот период се пријавени многу ретки случаи на пролонгирање на QT со рисперидон. Други класно-поврзани срцеви несакани ефекти кои се јавуваат со антипсихотиците коишто го пролонгираат QT интервалот се вентрикуларни аритмии (вентрикуларна фибрилација, вентрикуларна тахикардија), ненадејна смрт, срцев застој и Torsade de pointes.

Венски тромбоемболизам

Случаи на венски тромбоемболизам, вклучително со пулмонален емболизам и длабока венска тромбоза, се пријавени при употреба на антипсихотици (непозната фреквенција).

Покачување на телесната тежина

Пропорциите на возрасни пациенти со шизофренија, третирани со рисперидон и со плацебо, кои исполнуваат критериум на покачување $\geq 7\%$ од телесната тежина, биле споредени во збирни податоци од 6 до 8-неделни плацебо-контролирани испитувања, откривајќи статистички значително поголема стапка на покачување на телесната тежина за рисперидон (18 %) во споредба со плацебо (9 %).

Во збирните податоци од плацебо-контролирани 3-неделни студии кај возрасни пациенти со акутна манија, инциденцата на тежината се зголемила ($\geq 7\%$) на крајната точка и била споредлива во групите на рисперидон (2,5 %) и на плацебо (2,4 %), и била малку повисока во активно-контролната група (3,5 %).

Во долготрајни студии кај деца и кај адолесценти со нарушувања во однесувањето, тежината се зголемила за приближно 7,3 килограми по 12 месеци од лекувањето. Очекуваното зголемување на телесната тежина за нормални деца на возраст помеѓу 5 и 12 години е од 3 до 5 kg годишно. Од 12 до 16 години, ова очекувано зголемување на телесната тежина за 3 – 5 килограми на годишно ниво се одржува за девојки, а момчињата добиваат околу 5 килограми годишно.

Дополнителни информации кај посебни популации

Несаканите дејства со повисока инциденца, кои беа пријавени кај постари пациенти со деменција или кај педијатриски пациенти, се опишани подолу:

Постари пациенти со деменција

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

Педијатриски пациенти

Генерално, се очекува несаканите дејства кај деца да бидат слични како кај возрасните.

Кај педијатриски пациенти (од 5 до 17 години) се забележани следните несакани дејства, со фреквенција $\geq 5\%$ и со најмалку двапати почеста фреквенцијата од онаа кај возрасните: сомноленција/седација, замор, главоболка, зголемен апетит, повраќање, инфекција на горниот респираторен тракт, назална конгестија, болки во стомакот, вртоглавица, кашлица, треска, тремор, дијареја и енуреза.

Ефектот на долготрајниот третман со рисперидон врз сексуалното созревање и врз растот не е испитуван (видете ја точка 4.4 Деца и адолесценти).

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства 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 електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Обично се очекуваат знаци и симптоми кои се резултат на пренагласувањето на познатите фармаколошки ефекти на лекот, како што се сонливост и седација, тахикардија и хипотензија и екстрапирамидни симптоми. При предозирање, забележани се случаи на конвулзии и на пролонгирање на QT-интервалот. При комбинирано предозирање со рисперидон и пароксетин пријавена е појава на *Torsade de Pointes*. Во случај на акутно предозирање, треба да се испита можноста за вклученост на повеќе лекови.

Третман

Во случај на акутно предозирање потребно е дишните патишта да се одржуваат чисти и да се обезбеди соодветна оксигенација и вентилација. Треба да се земе предвид примена на активен јаглен заедно со лаксатив, само ако лекот бил земен не повеќе од еден час. Веднаш треба да се започне со кардиоваскуларен мониторинг кој треба да вклучи електрокардиографско мониторирање на можните аритмии. Не постои специфичен антидот. Треба да се применат општи мерки на поткрепа. Хипотензијата и циркулаторниот колапс треба да се третираат со соодветни мерки, како интравенски течности и/или симпатомиметски агенси. Во случај на тешки екстрапирамидни симптоми треба да се даде антихолинергичен агенс. Треба да се одржува внимателен надзор и мониторинг сè додека пациентот не закрепне.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: други антипсихотици.

АТЦ-класификација: N05AX08

Механизам на дејство

Рисперидонот е селективен моноаминергичен антагонист со уникатни својства. Тој има висок афинитет кон серотонинергичните 5-HT₂ и кон допаминергичните D₂-рецептори. Рисперидонот се врзува и за алфа₁-адренергичните рецептори и, со помал афинитет, за H₁-хистаминергичните и за алфа₂-адренергичните рецептори. Рисперидонот нема



афинитет кон холинергичните рецептори. Иако рисперидонот е силен D₂-антагонист, што се смета дека доведува до подобрување на позитивните симптоми при шизофренија, тој предизвикува помала депресија на моторната активност и индукција на каталепсија од класичните невролептици. Урамнотежениот централен серотонински и допамински антагонизам може да ја намали склоноста кон екстрапирамидни несакани дејства и да ја прошири терапевтската активност кон негативните и афективните симптоми при шизофренија.

Фармакодинамски ефекти

Клиничка ефикасност

Шизофренија

Ефикасноста на рисперидон како краткотраен третман на шизофренија е испитан во 4 студии, со времетраење од 4 до 8 недели, кај 2 500 пациенти кои ги исполнуваат ДСМ-IV критериумите за шизофренија. Во 6-неделна плацебо-контролирана студија со рисперидон во дози до 10 mg на ден давани двапати дневно, утврдена е јасна ефикасност на рисперидонот во однос на плацебо според т.н. кратка психијатриска скала за проценување. Во 8-неделна плацебо-контролирана студија со рисперидон со 4 фиксни дози (2, 6, 10, и 16 mg на ден, давани двапати дневно), сите 4 групи покажале поголема ефикасност во однос на плацебо според т.н. ПАНСС скала (Позитивна и негативна скала на синдромот). Во 8-неделна споредбена студија со пет фиксни дози на рисперидон (1, 4, 8, 12, and 16 mg на ден давани двапати дневно), дозите од 4, 8, и 16 mg на ден покажале подобра ефикасност во однос на 1 mg рисперидон според ПАНСС скалата. Во 6-неделна плацебо-контролирана споредбена студија со две фиксни дози на рисперидон (4 и 8 mg на ден, давани еднаш дневно), двете дози покажале подобра ефикасност во однос на плацебото според ПАНСС (> 20 % намалување во ПАНСС тоталниот скор). Во подолготрајна студија кај амбулантски пациенти кои ги исполнувале ДСМ-IV критериумите за шизофренија и кои биле клинички стабилни 4 недели на антипсихотична терапија биле рандомизирани да приматат рисперидон 2 до 8 mg дневно или халоперидол и биле набљудувани 1 до 2 години. Пациентите кои примале рисперидон имале значително подолг период без симптоми во однос на оние кои примале халоперидол.

Манични епизоди во биполарно растројство

Ефикасноста на рисперидон како монотерапија кај пациенти со манична епизода во склоп на биполарно растројство е испитувана во три двојно слепи плацебо-контролирани студии кај 820 пациенти кои ги имале симптомите според критериумите на ДСМ-IV класификацијата. Во трите студии рисперидон 1 до 6 mg на ден (почетна доза 3 mg во две студии и 2 mg во една студија) покажал значително подобра ефикасност од плацебото во претходно дефинираната цел-промена во тоталниот скор на Young манија скалата за проценка (YMRS) во третата недела. Секундарните исходи на ефикасност генерално биле конзистентни со примарните исходи. Процентот на пациенти со намалување $\geq 50\%$ во тоталниот скор на Young манија скалата за проценка на почетокот и на 3 недели од почетокот бил значајно повисок кај оние кои примале рисперидон во споредба со оние кои примале плацебо. Во една од студиите правена е споредба со халоперидол и имало уште и 9-неделна фаза со двојно слепо испитување. Ефикасноста јасно се покажала во 9-неделниот период и рисперидон и халоперидол покажале слична ефикасност според YMRS скалата во 12. недела.

Ефикасноста на рисперидон заедно со стабилизаторите на расположение во третман на акутна манија е испитувана во две 3-неделни двојно слепи студии кај околу 300

пациенти со критериуми за дијагнозата според ДСМ-IV. Во 3-неделна студија рisperидон од 1 до 6 mg дневно, почнувајќи од 2 mg дневно како додатна терапија со литиум или со валпроат, се покажа дека рisperидонот е поефикасен од литиумот и валпроатот како монотерапии. Во друга 3-неделна студија рisperидон од 1 до 6 mg дневно, почнувајќи од 2 mg дневно, бил комбиниран со литиум, валпроат или со карбамазепин и не бил поефикасен од нив како монотерапија во намалување на тоталниот скор на YMRS. Можното објаснување на овој неуспех е индукцијата предизвикана од карбамазепин, со што се добива суптотераписка доза на рisperидон и 9-хидрокси-рisperидон. Во понатамошната анализа, кога бил исклучен карбамазепинот, рisperидонот се покажал како подобар третман во однос на валпроатот и литиумот според YMRS-скалата.

Перзистентна агресија при деменција

Ефикасноста на рisperидонот е докажана во три двојно слепи, плацебо-контролирани студии кај 1 150 постари пациенти со умерена до тешка деменција со нарушено однесување, како на пример агресивност, агитација, психоза и афективни нарушувања. Едната од студиите е изведена со фиксни дози од 0,5, 1 и 2 mg дневно. Другите две студии се изведени со дози од 0,5 до 4 mg дневно и 0,5 до 2 mg дневно, соодветно. Рisperидонот се покажал како ефикасен третман за агресијата и помалку ефикасен за третман на агитацијата и психозата според бихејворијалната скала за Алцјамеровата болест [BEHAVE-AD] и Кохен-Мансфилд скалата за агитација [CMAI]. Ефектот на рisperидонот бил независен од сериозноста на деменцијата (според скалата за менталната состојба MMSE); од седативните особини на рisperидонот; од присуството или отсуството на психоза и од типот на деменцијата (Алцхајмер, васкуларна или мешана) (видете го делот 4.4).

Педијатриска популација

Нарушувања во однесувањето

Ефикасноста на рisperидонот како краткотраен третман на непримерно однесување била покажана во две двојно слепи плацебо-контролирани студии кај 240 пациенти на возраст од 5 до 12 години со ДСМ дијагноза за нарушување со непримерно однесување, гранично интелектуално однесување или блага до умерена ментална ретардација и нарушување во учењето. Во двете студии рisperидонот во дози од 0,02 до 0,06 mg/kg/ден се покажал како значително поефикасен од плацебото според Нисонгер-скалата за когнитивно нарушување (N-CBRF) при мерењето по однапред определениот период на терапија од 6 недели.

5.2 Фармакокинетски својства

Рisperидонот се метаболизира до 9-хидроксириперидон, кој има слична фармаколошка активност како рisperидонот (види Биотрансформација и Елиминација)

Апсорпција

Рisperидонот комплетно се апсорбира по перорална примена, достигнувајќи максимални плазматски концентрации по 1 до 2 часа. Апсолутната орална биорасположивост на рisperидонот е 70% (CV=25%). Релативната орална биорасположивост на рisperидон од таблети е 94% (CV=10%) во однос на растворот. Храната нема влијание врз апсорпцијата, па затоа рisperидон може да се земе и пред и по јадење. Стабилна состојба на рisperидон се постигнува по 1 ден, кај повеќето пациенти. Стабилна состојба на 9-хидроксириперидон се постигнува по 4 – 5 дена.

Дистрибуција

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

Биотрансформација и елиминација

Рисперидон се метаболизира од CYP2D6 во 9-хидрокси-рисперидон, кој има слична фармаколошка активност како и рисперидон. Рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон ја формираат активната антипсихотична фракција. CYP2D6 е предмет на генетски полиморфизам. Силните метаболизатори на CYP2D6 брзо го претвораат рисперидонот во 9-хидрокси-рисперидон, додека слабите метаболизатори на CYP2D6 го конвертираат многу побавно. Иако силните метаболизатори имаат пониски концентрации на рисперидон и повисоки концентрации на 9-хидрокси-рисперидон во споредба со слабите метаболизатори, фармакокинетиката на активната антипсихотична фракција, по единечни и по повеќекратни дози, се слични и кај силните и кај слабите метаболизатори на CYP2D6.

Друг метаболички пат на рисперидон е N-деалкилација. Студиите *in vitro* кај човечки хепатални микросоми покажаа дека рисперидон при клинички релевантна концентрација не го инхибира значително метаболизмот на лековите метаболизирани од цитохром P450 изозими, вклучувајќи ги CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

Една недела по употребата, 70 % од дозата се излачува во урината и 14 % во фецесот. Во урината активната антипсихотична фракција претставува 35 – 45 % од дозата. Остатокот се неактивни метаболити. По перорална употреба кај психотични пациенти рисперидонот се елиминира со полувреме од приближно 3 часа. Полуживотот на елиминација на 9-хидроксирисперидон и на активната антипсихотична фракција е 24 часа.

Линеарност/нелинеарност

Концентрацијата на рисперидон во плазмата е дозно пропорционална во рамките на терапевтскиот дозен опсег.

Постари пациенти, бубрежна и хепатална инсуфициенција

Во фармакокинетска студија со единечна доза со орален рисперидон утврдено е во просек 43 % повисока активна плазматска концентрација на антипсихотичната фракција, 38 % подолг полуживот и намален клиренс на активната антипсихотична фракција за 30 % кај постарите лица.

Кај возрасни со умерена бубрежна болест клиренсот на активната супстанција изнесува 48 % од клиренсот кај млади здрави возрасни. Кај возрасните со тешка бубрежна болест клиренсот на активната супстанција е 31 % од клиренсот кај млади здрави возрасни. Полуживотот на активната супстанција изнесува 16,7 часа кај младите возрасни, 24,9 часа кај возрасни со умерена бубрежна болест (или 1,5 пати подолго кај младите возрасни) и 28,8 часа кај оние со тешка бубрежна болест (или 1,7 пати кај младите возрасни). Концентрацијата на рисперидон во плазмата е во очекуваните граници кај пациенти со хепатална инсуфициенција, но средната слободна фракција на рисперидон во плазмата била зголемена за 37,1 %. Пероралниот клиренс и полуживотот на елиминација на рисперидон кај возрасни со умерени и со тешки оштетувања на црниот дроб не се значително различни од параметрите кај млади здрави возрасни лица.



Педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на рисперидон, на 9-хидроксирисперидон и на активната антипсихотична фракција кај деца е слична како кај возрасни.

Пол, раса и навики за пушење

Популационата фармакокинетска анализа не покажа очигледен ефект во однос на полот, расата или пушењето врз фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракција.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Во (суп)хронична студија за токсичност во којашто дозирањето било започнато кај сексуално незрели стаорци и кучиња, ефекти зависни од дозата биле присутни кај машкиот и кај женскиот генитален тракт и кај мамарната жлезда. Овие ефекти биле поврзани со зголемените серумски нивоа на пролактинот, кои произлегуваат од блокаторната активност на допамин D₂ на рисперидон. Покрај тоа, студии на ткивна култура укажуваат на тоа дека клеточниот раст кај туморите на градите кај човекот може да се стимулира со пролактин. Рисперидон не бил тератоген кај стаорци и кај зајаци. Во репродуктивните студии кај стаорци третирани со рисперидон негативните ефекти биле забележани врз однесувањето при парењето на родителите и на раѓањето и преживувањето на потомството. Кај стаорци, интраутерината изложеност на рисперидон била поврзана со когнитивен дефицит во возрасната доба. Другите допамински антагонисти кога ќе се дадат кај бремен животни имаат негативни ефекти врз учењето и врз моторниот развој на младенчето. Во студија за токсичност кај млади стаорци забележана е зголемена смртност кај младенчињата и доцнење во физичкиот развој. Во 40-неделна студија направена кај млади кучиња, сексуалното созревање било одложено. Врз основа на AUC, растењето на долгите коски не е зафатено кај млади кучиња со 3,6 пати поголема изложеност од максималната доза за луѓе (1,5 mg/ден); додека ефекти врз долгите коски и врз сексуалното созревање биле забележани при изложеност на доза 15 пати поголема од максималната доза за луѓе.

Рисперидон не бил генотоксичен во „батерија“-тестови. Во студии на орална канцерогеност на рисперидон кај стаорци и кај глувци забележани се зачестени аденоми на питуитарната жлезда (глушец), аденоми на ендокриниот панкреас (стаорец) и аденоми на мамарната жлезда (двата вида). Овие тумори може да бидат поврзани со пролонгирањето на D₂-антагонизам и со хиперпролактинемијата. Значењето на овие наоди кај глодачи, во смисла на ризик кај луѓето, не е познато.

Во тестови *in vitro* и *in vivo*, кај животните се покажало дека рисперидон во високи дози може да предизвика пролонгирање на QT-интервалот, кој може да биде поврзан со теоретски зголемен ризик од torsade de pointes кај пациентите.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Рисперидон Алкалоид 1 mg филм-обложени таблети

Таблетно јадро

Магнезиум стеарат

Колоиден силициум диоксид, безводен

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат



Натриум кроскармелоза
Филм-обвивка
Хидроксипропилцелулоза
Титан диоксид (E171).

Рисперидон Алкалоид 2 mg филм-обложени таблети

Таблетно јадро

Магнезиум стеарат
Колоиден силициум диоксид, безводен
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Натриум кроскармелоза
Филм-обвивка
Хидроксипропилцелулоза
Титан диоксид (E171)
Боја E 110

Рисперидон Алкалоид 3 mg филм-обложени таблети

Таблетно јадро

Магнезиум стеарат
Колоиден силициум диоксид, безводен
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Натриум кроскармелоза
Боја E 104
Филм-обвивка
Хидроксипропилцелулоза
Титан диоксид (E171)
Боја E 104

Рисперидон Алкалоид 1 mg/1 ml перорален раствор

Натриум хидроксид
Хлороводородна киселина
Натриум бензоат (E 211)
Вода, прочистена

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Рисперидон Алкалоид 1 mg; 2 mg и 3 mg филм-обложени таблети

Три (3) години.

Рисперидон Алкалоид 1 mg/1 ml перорален раствор

Две (2) години.

Лекот може да се употребува четири месеци по првото отворање ако се чува на температура под 25 °C.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Посебни мерки на чување



Рисперидон Алкалоид 1 mg; 2 mg и 3 mg филм-обложени таблети
Лекот треба да се чува на температура под 25°C.

Рисперидон Алкалоид 1 mg/1 ml перорален раствор
Неотворениот лек не бара посебни услови за чување.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Рисперидон Алкалоид 1 mg; 2 mg и 3 mg филм-обложени таблети
Таблети се спакувани во блистери (Al/PVC), секој блистер содржи по 10 таблети.
Кутијата содржи 20 таблети (2 блистера) и упатство за корисникот.
Рисперидон Алкалоид 1 mg/1 ml перорален раствор
Кутијата содржи кафено стаклено шише со 60 ml перорален раствор, затворено со капаче; градуирана пипета (0,25 ml – 3 ml) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Посебни мерки не се потребни. Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Јуни 2020 г.

