

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Torendo – Торендо 1 mg филм-обложени таблети

Torendo – Торендо 2 mg филм-обложени таблети

Torendo – Торендо 3 mg филм-обложени таблети

Torendo – Торендо 4 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 1 mg, 2 mg, 3 mg или 4 mg ризперидон.

Експципиенс:

	филм-обложени таблети 1 mg	филм-обложени таблети 2 mg	филм-обложени таблети 3 mg	филм-обложени таблети 4 mg
лактоза	110,6 mg	109,9 mg	109,2 mg	108,4 mg

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложените таблети Торендо од 1 mg се бели, овални, биконвексни таблети, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Филм-обложените таблети Торендо од 2 mg се портокалови, овални, биконвексни таблети, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Филм-обложените таблети Торендо од 3 mg се жолти, овални, биконвексни таблети, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Филм-обложените таблети Торендо од 4 mg се зелени, овални, биконвексни таблети, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Дозирање

Лекот Торендо е индициран за терапија на шизофренија.

Лекот Торендо е индициран за терапија на умерени до тешки манични епизоди поврзани со биполарни растројства.

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

Лекот Торендо е индициран за краткотрајна симптоматска терапија (до 6 недели) на перзистентна агресивност при нарушување на однесувањето, кај деца на возраст над 5 години и кај адолесценти со потпросечни интелектуални способности или со ментална ретардација



дијагностицирана според критериумите DSM-IV, каде што сериозноста на агресивноста или на останатите деструктивни однесувања доведува до потреба од фармаколошки третман. Фармаколошкиот третман треба да биде составен дел на сеопфатна терапевска програма, вклучувајќи психолошко социјални и едукативни мерки. Се препорачува рisperидон да се препорачува од страна на специјалист по детска неврологија и детска и адолесцентна психијатрија или од страна на лекари кои се добро запознаени со третманот на нарушувањето на однесувањето кај деца и адолесценти.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Шизофренија

Возрасни

Лекот Торендо може да се дава еднаш или двапати дневно.

Пациентите треба да започнат со доза на рisperидон од 2 mg/дневно. Вториот ден дозата може да се зголеми на 4 mg/дневно. Потоа, дозата може да остане непроменета или да биде индивидуално прилагодена, доколку е тоа потребно. Најголем број пациенти имаат корист од дневни дози во опсег од 4 до 6 mg. Кај некои пациенти може да биде потребно побавно титрирање на дозата, и пониска почетна доза и доза на одржување.

Дозите повисоки од 10 mg/дневно немаат поголема ефикасност и можат да предизвикаат зачестена појава на екстрапирамидални симптоми. Безбедноста на дозите повисоки од 16 mg/дневно не е испитана и затоа овие дози не се препорачуваат.

Постари лица

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

Педијатриска популација

Рisperидон не се препорачува за употреба кај деца со шизофренија на возраст под 18 години, поради недостиг на податоци за ефикасноста.

Манични епизоди при биполарно растројство

Возрасни

Лекот Торендо треба да се администрира еднаш дневно, почнувајќи со доза рisperидон од 2 mg. Прилагодувањата на дозата, доколку се индицирани, треба да се вршат во интервали од најмалку 24 часа и со зголемувања на дозата од 1 mg/ден. Рisperидон може да се администрира во флексибилни дози во опсег од 1 до 6 mg дневно за да се оптимизира нивото на ефикасност и подносливост кај секој пациент. Кај пациентите со манични епизоди не биле испитувани дневни дози на рisperидон повисоки од 6 mg.

Како што е случајот со сите симптоматски третмани, континуираната употреба на Лекот Торендо мора да се разгледува и да се оправда на редовни интервали.

Постари лица

Се препорачува почетна доза од 0,5 mg двапати дневно. Оваа доза може да се прилагоди индивидуално, со зголемувања од 0,5 mg двапати дневно, сè до доза од 1 до 2 mg двапати дневно. Потребна е претпазливост поради ограниченото клиничко искуство кај постарите лица.



Педијатриска популација

Рисперидон не се препорачува за употреба кај деца со биполарна манија на возраст под 18 години, 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 прилагоди индивидуално, по потреба, со зголемувања од 0,25 mg двапати дневно, на интервали кои не се почести од секој втор ден. За најголем број пациенти оптималната доза е 0,5 mg двапати дневно. Сепак, некои пациенти може да имаат корист од дози до 1 mg двапати дневно.

Лекот Торендо не треба да се користи подолго од 6 недели за лекување на перзистентна агресивност при Алцхајмерова деменција. За време на терапијата, пациентите треба да се евалуираат на чести и редовни интервали, и треба редовно да се проценува потребата за продолжување на терапијата.

Нарушување на однесувањето

Деца и адолесценти на возраст од 5 до 18 години

За пациентите со телесна тежина поголема од 50 kg се препорачува почетна доза од 0,5 mg еднаш дневно. Оваа доза може да се прилагоди индивидуално, со зголемувања од 0,5 mg еднаш дневно, по потреба, на интервали кои не се почести од секој втор ден. За најголемиот број на пациенти, оптималната 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 пациентите со телесна тежина помала од 50 kg се препорачува почетна доза од 0,25 mg еднаш дневно. Оваа доза може да се прилагоди индивидуално, со зголемувања од 0,25 mg еднаш дневно, по потреба, на интервали кои не се почести од секој втор ден. За најголемиот број на пациенти, оптималната доза изнесува 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 што е случајот со сите симптоматски третмани, континуираната употреба на Лекот Торендо мора да се разгледува и да се оправда на редовни интервали.

Лекот Торендо не се препорачува кај деца помлади од 5 години, поради недостиг на искуство со ова нарушување кај деца помлади од 5 години.

Ренално и хепатално нарушување

Пациентите со ренално нарушување имаат помала способност за елиминација на активната антипсихотична фракција, отколку возрасните пациенти со нормална бубрежна функција. Кај пациентите со нарушена хепатална функција се појавуваат зголемувања на плазматските концентрации на слободната фракција на рисперидон.

Без оглед на индикацијата, кај пациенти со ренално или хепатално нарушување, почетното и натамошното дозирање треба да бидат преполовени, додека титрацијата на дозата треба да се врши побавно.

Лекот Торендо треба да се употребува со претпазливост кај овие групи на пациенти.

Начин на употреба



Лекот Торендо е наменет за перорална употреба. Храната нема влијание врз апсорпцијата на лекот Торендо.

При прекин, се препорачува постепено повлекување на терапијата. По нагло прекинување на терапијата со високи дози на антипсихотици, многу ретко биле пријавени акутни симптоми на повлекување кои вклучуваат гадење, повраќање, потење и инсомнија (погледнете во точка 4.8). Била пријавена и повторна појава на психотичните симптоми и појава на нарушувањата проследени со неволни движења (како што се акатизија, дистонија, дискинезија).

Преминување од други антипсихотици на рисперидон

Доколку е медицински соодветно, се препорачува постепено прекинување на претходната терапија, при започнувањето на терапијата со лекот Торендо. Исто така, доколку е медицински соодветно, кога се преминува од терапија со депо форми антипсихотици, терапијата со Лекот Торендо треба да се иницира веднаш, како замена за следната препишана инјекција. Потребата од континуирана терапија со антипаркинсонски треба да се разгледува на периодични интервали.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција рисперидон или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Постари пациенти со деменција

Зголемен морталитет кај постари пациенти со деменција

Во мета-анализа на 17 контролирани студии со атипични антипсихотици, вклучувајќи го и рисперидон, кај постарите пациенти со деменција третираните со атипични антипсихотици, имало појава на зголемен морталитет, во споредба со плацебо. Во плацебо-контролираните студии со рисперидон кај оваа популација, инциденцата на морталитетот била 4,0 % кај пациентите третираните со рисперидон, наспроти 3,1 % кај пациентите третираните со плацебо. Релативниот коефициент на ефикасност (95% интервал на доверба) изнесувал 1.21 (0.7, 2.1). Просечната возраст на пациенти што починале била 86 години (во опсег од 67 до 100 години). Податоците од две големи опсервациони студии покажале дека кај постарите лица со деменција, кои се третираните со конвенционални антипсихотици, исто така постои малку зголемен ризик од смртност во споредба со оние кои не се лекуваат. Нема доволно податоци за да се даде точна и прецизна проценка на зголемувањето на ризикот, и не е позната причината за зголемениот ризик. Не е познат степенот до кој зголемената смртност пронајдена во опсервационите студии може да му се припише на антипсихотичниот лек, наспроти одредени карактеристики на пациентите.

Истовремена употреба со фуросемид

Во плацебо-контролираните студии на рисперидон кај постари пациенти со деменција, била забележана повисока инциденца на морталитет кај пациентите третираните со комбинацијата на фуросемид и рисперидон (7,3 %, средна возраст 89 години, опсег 75-97), во споредба со пациентите на моно-терапија со рисперидон (3,1 %, средна возраст 84 години, опсег 70-96) или на моно-терапија со фуросемид (4,1 %, средна возраст 80 години, опсег 67-90). Зголемениот морталитет кај пациентите третираните со комбинацијата на фуросемид и рисперидон бил забележан во две од четири клинички студии. Истовремената употреба на рисперидон со други диуретици (главно со пониски дози на тиазидни диуретици) не била поврзана со слични наоди.



Не е идентификуван патофизиолошкиот механизам за да се објасни овој наод, и не бил забележан конзистентен модел на причините за смртност. Во секој случај, потребна е претпазливост и проценка на ризиците и на користа од оваа комбинација или разгледување на истовремена терапија со други потентни диуретици, пред да се донесе одлука за нејзината употреба.

Не била забележана зголемена инциденца на mortalitet кај пациенти кои земаат други диуретици заедно со респеридон. Без разлика на терапијата, дехидратацијата е севкупен ризик фактор за појава на mortalitetот и затоа треба внимателно да се избегнува кај постари лица со деменција.

Несакани цереброваскуларни настани

Во плацебо-контролираните студии кај пациентите со деменција со некои атипични антипсихотици било забележано 3-кратно зголемување на ризикот од појава на несакани цереброваскуларни настани. Збирните податоци од 6 плацебо-контролирани студии, спроведени главно кај постари пациенти (> 65 години) со деменција, покажале дека несаканите цереброваскуларни настани (сериозни, несериозни и комбинирани) се појавиле кај 3,3% (33/1009) од пациентите третирани со респеридон и кај 1,2% (8/712) од пациентите третирани со плацебо. Механизмот на кој се должи овој зголемен ризик не е познат. Зголемењот ризик не може да се исклучи за другите антипсихотици или за другите популации на пациенти. Лекот Торендо треба да се користи со претпазливост кај пациенти со ризик фактори за појава на мозочен удар.

Ризикот од несакани цереброваскуларни настани бил значително повисок кај пациенти со комбиниран или со васкуларен тип на деменција, споредено со Алцхајмеровата деменција. Затоа, пациентите со други типови деменции, различни од Алцхајмеровата, не треба да се третираат со респеридон.

Лекарите се советуваат да го проценат ризикот и придобивката од употребата на респеридон кај постарите пациенти со деменција, земајќи ги во предвид предиспонирачките ризик фактори за мозочен удар кај секој пациент посебно. Пациентите/лицата кои се грижат за пациентите треба да бидат предупредени веднаш да ги пријават знаците и симптомите на потенцијални несакани цереброваскуларни настани, како што се појава на ненадејна слабост или вкочанетост на лицето, рацете или нозете, и проблеми со говорот или со видот. Треба веднаш да се евалуираат сите можности за терапија, вклучувајќи го и прекинувањето на терапијата со респеридон.

Лекот Торендо треба да се користи само краткотрајно како терапија на перзистентна агресивност, кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција, како дополнување на нефармаколошките начини на лекување, кои имале ограничена ефикасност или пак не биле ефикасни, и кога постои потенцијален ризик од самоповредување или од повредување на другите.

Пациентите треба редовно да се контролираат, и треба да се врши редовна проценка на потребата за продолжување на терапијата.

Ортостатска хипотензија

Поради алфа-блокирачкото дејство на респеридон, може да дојде до појава на ортостатска хипотензија, особено при титрирање на дозата на почетокот на терапијата. Постмаркетиншки била забележана појава на клинички значајна хипотензија, при истовремена употреба на респеридон и антихипертензивна терапија. Лекот Торендо треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со постоечко кардиоваскуларно заболување (на пример, срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт, абнормалности во спроводливоста, дехидратација, хиповолемија, или цереброваскуларно заболување). Кај овие пациенти, дозата треба постепено да се зголемува (погледнете во точка 4.2). Доколку се појави хипотензија, треба да се земе во



предвид намалување на дозата.

Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза

Биле пријавени случаи на леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза кај пациенти кои користеле антипсихотици вклучувајќи го и рisperидон. За време на постмаркетиншкиот период, агранулоцитозата била пријавена многу ретко (< 1/10,000 пациенти).

Пациентите со историја на клинички значаен низок број на леукоцити или со леукопенија/неутропенија предизвикани од лекот треба да бидат мониторирали во првите неколку месеци од терапијата, и треба да се земе во предвид прекин на терапијата со рisperидон при првиот знак на клинички значајно намалување на бројот на леукоцитите, доколку не постојат други можни причинители.

Пациентите со клинички значајна неутропенија треба внимателно да се следат заради појава на треска или други симптоми или знаци на инфекција, и треба веднаш да се лекуваат доколку се појават овие знаци или симптоми. Пациентите со тешка неутропенија (вкупен број на неутрофили <1 X 10⁹/L) треба да ја прекинат терапијата со рisperидон и да го следат бројот на леукоцити додека не оздрават.

Тардивна дискинезија/екстрапирамидни симптоми (TD/EPS)

Лековите со антагонистичко дејство на допаминските рецептори можат да предизвикаат тардивна дискинезија која се карактеризира со неволни ритмични движења, претежно на јазикот и/или лицето. Појавата на екстрапирамидални симптоми претставува ризик фактор за појава на тардивна дискинезија. Доколку се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија, треба да се земе во предвид прекин на терапијата со сите антипсихотици.

Потребна е претпазливост кај пациенти кои примаат истовремено, психостимуланси (на пр. метилфенидат) и рisperидон, затоа што може да се појават екстрапирамидални симптоми кога се прилагодува еден или двата лека. Препорачливо е постепено повлекување на терапијата со стимулансот (погледнете во точка 4.5).

Невролептичен малиген синдром (NMS)

Невролептичниот малиген синдром, што се карактеризира со појава на хипертермија, мускулна ригидност, нестабилност на автономниот нервен систем, изменета свест и покачени серумски нивоа на креатинин фосфокиназа, бил пријавен за време на терапијата со антипсихотици. Останатите знаци можат да вклучат миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутна бубрежна инсуфициенција. Во тој случај, треба да се прекине употребата на сите антипсихотици, вклучувајќи го и лекот Торендо.

Паркинсонова болест и деменција со Lewy телца

Лекарите треба да го проценат ризикот во однос на користа при препорачувањето на антипсихотици, вклучувајќи го и лекот Торендо, на пациенти со Паркинсонова болест или со деменција со Lewy телца. Паркинсоновата болест може да се влоши при терапијата со рisperидон. И кај двете групи може да има зголемен ризик од појава на невролептичен малиген синдром, и тие имаат зголемена сензитивност на антипсихотичните лекови. Овие пациенти биле исклучени од клиничките испитувања. Зголемената сензитивност може да се манифестира со конфузија, оптунација, постурална нестабилност со чести паѓања, во прилог на екстрапирамидните симптоми.

Хипергликемија и дијабетес мелитус

При терапијата со лекот Торендо била пријавена појава на хипергликемија, дијабетес мелитус или егзацербација на постојаниот дијабетес. Во некои случаи, било пријавено претходно зголемување на телесната тежина, што може да биде предиспонирачки фактор. Многу ретко



била пријавена појава на кетоацидоза и ретко појава на дијабетична кома, кои биле поврзани со терапијата со респеридон. Се препорачува соодветно клиничко следење во согласност со постојните упатства за користење на антипсихотични лекови. Пациентите третирани со било кој атипичен антипсихотик, вклучувајќи го и лекот Торендо, треба да бидат следени за појава на симптоми на хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија и слабост), додека пациентите со дијабетес мелитус треба редовно да се следат во однос на влошувањето на гликозната контрола.

Зголемување на телесната тежина

При употребата на лекот Торендо било забележано значително зголемување на телесната тежина. Телесната тежина треба да биде редовно следена.

Хиперпролактинемија

Хиперпролактинемијата е често несакано дејство кое се појавува при терапија со лекот Торендо. Се препорачува следење на плазматските нивоа на пролактин кај пациентите со докази за можни несакани дејства поврзани со пролактин (на пример, гинекомастија, менструални нарушувања, ановулација, нарушена плодност, намалено либидо, еректилна дисфункција и галактореа).

Студиите на ткивни култури сугерираат дека клеточниот раст на туморите на дојка кај луѓето може да биде стимулиран од пролактин. Иако досега не била докажана јасна поврзаност со употребата на антипсихотици во клиничките и епидемиолошките студии, се препорачува претпазливост кај пациентите со релевантна медицинска историја. Лекот Торендо треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со постоечка хиперпролактинемија и кај пациенти со тумори со можна зависност од пролактин.

Пролонгирање на QT-интервалот

Пролонгирање на QT-интервалот било пријавено многу ретко во постмаркетиншкиот период. Како и со другите антипсихотици, потребна е претпазливост кога респеридон им се препорачува на пациенти со постоечко кардиоваскуларно заболување, со фамилијарна анамнеза на пролонгирање на QT-интервалот, со брадикардија или со електролитни нарушувања (хипокалемија, хипомагнезијемија), поради тоа што може да се зголеми ризикот од појава на аритмогени дејства, како и при истовремената употреба со лекови за кои се знае дека го пролонгираат QT-интервалот.

Напади

Лекот Торендо треба да се користи со претпазливост кај пациентите со историја на епилептични напади или со други состојби кои потенцијално го намалуваат прагот на напади.

Пријапизам

Во текот на терапијата со респеридон може да дојде до појава на пријапизам, што се должи на неговото блокаторно алфа-адренергично дејство.

Регулирање на телесната температура

Нарушувањето на способноста на организмот за намалување на телесната температура било поврзано со дејството на антипсихотиците. Потребна е посебна претпазливост кога лекот Торендо им се препорачува на пациенти кои се подложни на фактори кои можат да придонесат за зголемувањето на телесната температура, како на пример, напорно вежбање, изложување на голема топлина, примање на истовремена терапија со антихолинергично дејство или дехидратација.



Антиеметски ефект

Антиеметскиот ефект бил забележан во претклиничките студии со респеридон. Овој ефект, доколку се појави кај луѓето, може да ги маскира знаците и симптомите на предозирање со одредени лекови или на одредени состојби како што се интестинална опструкција, Рејев (Reye's) синдром и мозочен тумор.

Ренално и хепатално нарушување

Пациентите со ренално нарушување имаат помала способност за елиминација на активната антипсихотична фракција, отколку возрасните лица со нормална ренална функција. Кај пациентите со нарушена хепатална функција постои зголемување на плазматската концентрација на слободната фракција на респеридон (погледнете во точка 4.2).

Венски тромбоемболизам (VTE)

Пријавени се случаи на венски тромбоемболизам при употребата на антипсихотични лекови. Поради тоа што пациентите што се лекуваат со антипсихотици често имаат и други здобиени ризик фактори за појава на VTE, треба да се идентификуваат сите можни ризик фактори за појава на VTE пред и за време на терапијата со лекот Торендо и треба да се превземат превентивни мерки.

Интраоперативен синдром на лабав (florru) ирис

Интраоперативен синдром на лабав (florru) ирис (IFIS) бил забележан за време на операцијата на катаракта кај пациенти кои биле третирани со алфа1а-адренергични антагонисти вклучувајќи го и лекот Торендо (погледнете во точка 4.8). IFIS може да го зголеми ризикот од компликации за време на и после операцијата на окото. Пред операцијата офталмолошкиот хирург треба да биде известен за тековната или минатата терапија со алфа1а-адренергични антагонисти. Потенцијалната корист од прекилот на алфа1-блокаторната терапија пред операцијата на катаракта се уште не е утврдена и користа мора да се спореди со ризикот од прекинување на антипсихотичната терапија.

Педијатриска популација

Пред да им се препорача респеридон на деца или адолесценти со нарушување на однесувањето, треба целосно да се проценат физичките и социјалните причини за агресивното однесување како што е болката или несоодветните очекувања од средината.

Седативното дејство на респеридон треба внимателно да се мониторира кај оваа популација поради можните последици врз способноста за учење. Промената на времето на администрација на респеридон може да го намали влијанието на седацијата врз способностите за концентрирање на децата и адолесцентите.

Респеридон бил поврзан со просечно зголемување на телесната тежина и на индексот на телесна маса (BMI). Се препорачува мерење на почетната телесна тежина пред иницијацијата на третманот и редовно следење на телесната тежина. Промените во висината забележани при отворените продолжувања на долготрајните студии биле во рамки на очекуваните норми кои се соодветни за возраста. Ефектот на долготрајниот третман со респеридон на сексуалното созревање и висината не е соодветно проучен.

Поради потенцијалните ефекти на пролонгираната хиперпролактинемија врз растот и сексуалното созревање кај децата и адолесцентите, потребна е редовна клиничка проценка на ендокринолошкиот статус, вклучувајќи и мерења на висината, телесната тежина, сексуалното созревање, следење на менструалното функционирање и други потенцијални несакани дејства



поврзани со пролактинот.

Резултатите од една мала постмаркетиншка опсервациона студија покажале дека субјектите изложени на рisperидон на возраст од 8 до 16 години биле во просек за 3,0 до 4,8 cm повисоки од оние кои примале други атипични антипсихотични лекови. Оваа студија не била адекватна за да се утврди дали изложеноста на рisperидон влијаела врз конечната висина во зрелоста, или дали резултатот се должи на директен ефект на рisperидон врз растот на коските или на ефектот на основната болест врз растот на коските, или пак е резултат на подобра контрола на основната болест што доведува до зголемување на линеарниот раст.

При терапијата со рisperидон, исто така треба да се изврши редовно испитување на екстрапирамидалните симптоми и на останатите нарушувања на движењето.

За специфични препораки за дозирање кај деца и адолесценти, погледнете во точка 4.2.

Филм-обложените таблети содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, дефицит на Lарр-лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат лекот Торендо.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Интеракции поврзани со фармакодинамско дејство

Лекови кои го продолжуваат QT-интервалот

Како и со другите антипсихотици, се препорачува претпазливост кога рisperидон се препорачува заедно со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT-интервалот, како што се антиаритмици (на пример, кинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропafenон, амиодарон, соталол), трициклични антидепресиви (на пример, амитриптилин), тетрациклични антидепресиви (на пример, мапротилин), некои антихистаминици, други антипсихотици, некои лекови против маларија (на пример, кинин и мефлокин), како и со лекови што предизвикуваат електролитен дисбаланс (хипокалемија, хипомагнезијемија), брадикардија или лекови кои го инхибираат хепаталниот метаболизам на рisperидон. Овој список е само индикативен и не е целосен.

Лекови што делуваат на централниот нервен систем и алкохол

Рisperидон треба да се употребува со претпазливост во комбинација со други лекови со централно дејство, особено со алкохол, опијати, антихистаминици и бензодиазепини, поради зголемиениот ризик од појава на седација.

Леводопа и допамински агонисти

Рisperидон може да делува како антагонист на дејството на леводопа и на другите допамински агонисти. Доколку оваа комбинација се смета за неопходна, особено во крајната фаза на Паркинсоновата болест, треба да се препорача најниската ефикасна доза на двата лека.

Лекови со хипотензивно дејство

Во постмаркетиншкиот период при истовремената употреба на рisperидон и антихипертензивни лекови, била забележана појава на клинички значајна хипотензија.

Палиперидон

Истовремената употреба на рisperидон со палиперидон не се препорачува, поради тоа што палиперидон е активен метаболит на рisperидон и нивната комбинација може да доведе до



дополнителна изложеност на активната антипсихотична фракција.

Психостимуланси

Комбинирана употреба на психостимуланси (на пр. метилфенидат) со рisperидон може да доведе до екстрапирамидални симптоми при промена на еден или двата третмани (погледнете во точка 4.4).

Интеракции поврзани со фармакокинетско дејство

Храната не влијае на апсорпцијата на рisperидон

Рisperидон главно се метаболизира преку CYP2D6, а во помала мера преку CYP3A4. И рisperидон и неговиот активен метаболит 9-хидрокси-рisperидон се супстрати на P-гликопротеинот (P-gp). Супстанциите кои ја модифицираат активноста на CYP2D6 или супстанциите кои силно ја инхибираат или индуцираат активноста на CYP3A4 и/или P-gp, може да влијаат на фармакокинетиката на активната антипсихотична фракција на рisperидон.

Силни инхибитори на CYP2D6

Ко-администрацијата на рisperидон со силен инхибитор на CYP2D6 може да доведе до зголемување на плазматските концентрации на рisperидон, кое зголемување е пониско за активната антипсихотична фракција. Повисоките дози на силен инхибитор на CYP2D6 може да ги зголемат концентрациите на активната антипсихотична фракција на рisperидон (на пример, пароксетин, погледнете подолу). За другите инхибитори на CYP 2D6, како што е кинидин, се очекува дека ќе имаат слично влијание на плазматските концентрации на рisperидон. При започнувањето или прекилот на истовремената терапија со пароксетин, кинидин или некој друг силен инхибитор на CYP2D6, особено при повисоки дози, лекарот треба повторно да го евалуира дозирањето со рisperидон.

Инхибитори на CYP3A4 и/или P-gp

Истовремената администрација на рisperидон со силен инхибитор на CYP3A4 и/или P-gp може значително да ги зголеми плазматските концентрации на активната антипсихотична фракција на рisperидон. При започнувањето или прекилот на истовремената терапија со друг силен инхибитор на CYP3A4 и/или P-gp, лекарот треба повторно да го евалуира дозирањето со рisperидон.

Индуктори на CYP3A4 и/или P-gp

Истовремената администрација на рisperидон со силен индуктор на CYP3A4 и/или P-gp може да ги намали плазматските концентрации на активната антипсихотична фракција на рisperидон. При започнувањето или прекилот на истовремената терапија со друг силен индуктор на CYP3A4 и/или P-gp, лекарот треба повторно да го евалуира дозирањето со рisperидон. Индукторите на CYP3A4 имаат временски зависен ефект, и може да бидат потребни најмалку 2 недели по воведувањето, за да се достигне максималниот ефект. Спротивно на тоа, по прекинувањето, индукцијата на CYP3A4 може да биде присутна уште најмалку 2 недели до нејзиното исчезнување.

Лекови кои во висок процент се врзуваат за протеините

Кога рisperидон се зема заедно со лекови кои во висок процент се врзуваат за протеините, не доаѓа до клинички значајно дислоцирање на било кој лек од плазматските протеини. При истовремената терапија треба да се консултира соодветното упатство во однос на метаболниот пат и можната потреба за прилагодување на дозата.



Педијатриска популација

Студии за интеракции биле изведени само кај возрасни. Не е познато значењето на резултатите од овие студии за педијатриските пациенти.

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

Примери

Примери на лекови кои потенцијално можат да стапат во интеракција, или за кои е докажано дека не стапуваат во интеракција со респеридон се наведени подолу:

Дејства на други лекови на фармакокинетиката на респеридон

Антибактериски лекови:

- Еритромицин, умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, не ја менува фармакокинетиката на респеридон и активната антипсихотична фракција.
- Рифампицин, силен инхибитор на CYP3A4 и индуктор на P-gp, ги намалува плазматските концентрации на активната антипсихотична фракција.

Антихолинестерази:

- Донепезил и галантамин, како супстрати на CYP2D6 и CYP3A4, не покажуваат клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на респеридон и активната антипсихотична фракција.

Антиепилептици:

- За карбамазепин, силен инхибитор на CYP3A4 и индуктор на P-gp, се докажа дека ги намалува плазматските концентрации на активната антипсихотична фракција на респеридон. Слични ефекти може да се забележат со, на пример, фенитоин и фенобарбитал, кои исто така, го индуцираат хепаталниот ензим CYP3A4, како и P-гликопротеинот.
- Топирамат малку ја намалува биорасположливоста на респеридон, но не и на активната антипсихотична фракција. Затоа, за оваа интеракција се смета дека нема да биде од клиничко значење.

Антифунгални лекови:

- Итраконазол, силен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, при доза од 200 mg/ден ги зголемил плазматските концентрации на активната антипсихотична фракција за приближно 70%, при истовремена терапија со дози на респеридон од 2 до 8 mg/ден.
- Кетоназол, силен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, при доза од 200 mg/ден ги зголемил плазматските концентрации на респеридон и ги намалил плазматските концентрации на 9-хидрокси-респеридон.

Антипсихотици:

- Фенотијазините може да ги зголемат концентрациите на респеридон во плазмата, но не и на активната антипсихотична фракција.

Антивирални лекови:



- Протеазни инхибитори: Нема достапни податоци од формални испитувања. Сепак, поради тоа што ритонавир е силен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2D6, ритонавир и протеазните инхибитори засилени со ритонавир можат да ги зголемат концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон.

Бета блокатори:

- Некои бета блокатори може да ги зголемат концентрациите на рисперидон во плазмата, но не и на активната антипсихотична фракција.

Блокатори на калциумовите канали:

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

Гастроинтестинални лекови:

- H₂-рецепторни антагонисти: Циметидин и ранитидин, два слаби инхибитори на CYP2D6 и CYP3A4, ја зголемиле биорасположивоста на рисперидон, но само маргинално и биорасположивоста на активната антипсихотична фракција.

SSRIs и трициклични антидепресиви:

- Флуоксетин, силен CYP2D6 инхибитор, ја зголемува плазматската концентрација на рисперидон, но во помала мера на активната антипсихотична фракција.
- Пароксетин, силен инхибитор на CYP2D6, ги зголемува плазматските концентрации на рисперидон, но, при дози до 20 mg/ден, тој помалку ги зголемува концентрациите на активната антипсихотична фракција. Сепак, повисоките дози на пароксетин може да ги зголемат концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон.
- Трицикличните антидепресиви може да ги зголемат концентрациите на рисперидон во плазмата, но не и 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/ден не се поврзани со клинички значајни промени на концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон. Сепак, дозите на сертралин или флувоксамин кои се повисоки од 100 mg/ден може да ги зголемат концентрациите на активната антипсихотична фракција на рисперидон.

Дејства на рисперидон на фармакокинетиката на други лекови

Антиепилептици:

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

Антипсихотици:

- Арипипразол, супстрат на CYP2D6 и CYP3A4: Таблетите или инјекциите на



рисперидон не влијаат на вкупната фармакокинетика на арипипразол и на неговиот активен метаболит, дехидроарипипразол.

Дигиталис гликозиди:

- Рисперидон не покажува клинички значаен ефект на фармакокинетиката на дигоксин.

Литиум:

- Рисперидон не покажува клинички значаен ефект на фармакокинетиката на литиум.

Истовремена употреба на рисперидон со фуросемид:

- Погледнете во точка 4.4 во врска со зголемената смртност кај постарите пациенти со деменција кои биле на истовремена терапија со фуросемид.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат соодветни податоци за употребата на рисперидон кај бремени жени. Рисперидон не бил тератоген во студиите на животни, но биле забележани други видови на репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат.

Кај новороденчињата кои биле изложени на антипсихотици (вклучувајќи го и лекот Торендо) во текот на третиот триместар од бременоста постои ризик од појава на несакани дејства, вклучувајќи и појава на екстрапирамидални и/или симптоми на повлекување, кои можат да варираат во сериозноста и времетраењето по породувањето. Постојат извештаи за појава на агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес или нарушена исхрана. Поради тоа, новороденчињата треба да бидат внимателно следени.

Лекот Торендо не треба да се употребува за време на бременоста, освен доколку неговата употреба е неопходна. Доколку е потребно да се прекине терапијата во текот на бременоста, прекинот не треба да се изврши нагло.

Доене

Во студиите на животни се докажало дека рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се излучуваат во мајчиното млеко. Докажано е дека и рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон исто така се излучуваат во мали количини во мајчиното млеко кај луѓето. Нема достапни податоци за несаканите дејства кај бебиња кои се дојат. Затоа, користа од доењето треба да се спореди во однос на потенцијалните ризици за детето.

Плодност

Како и со другите лекови кои имаат антагонистичко дејство на D2 допаминските рецептори, лекот Торендо го зголемува нивото на пролактин. Хиперпролактинемијата може да го потисне дејството на хипоталамусниот GnRH (хормон што ослободува гонадотропин), што доведува до намалена секреција на гонадотропин од страна на хипофизата. Тоа пак, може да ја инхибира репродуктивната функција со нарушување на гонадалната стероидогенеза кај пациентите припадници на женскиот и машкиот пол.

Во неклиничките студии не биле забележани значајни дејства.



4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Торендо може да има мало или умерено влијание врз способноста за возење или за ракување со машини поради потенцијалните несакани дејства на нервниот систем и на видот (погледнете во точка 4.8). Затоа, пациентите треба да се советуваат да не возат или да ракуваат со машини се додека не се увиди нивната индивидуална подложност.

4.8 Несакани дејства

Најчесто пријавени несакани дејства на лекот (со инциденца $\geq 10\%$) се: Паркинсонизам, седација/сомноленција, главоболка и несоница.

Во несаканите дејства кои се дозно зависни се вклучени паркинсонизам и акатизија.

Подолу се дадени сите несакани дејства кои биле пријавени во клиничките испитувања и во постмаркетиншкото искуство со rispеперидон, кои се распоредени според честотата на појавување добиена од клиничките испитувања со rispеперидон. За категоризација на несаканите дејства се користат следните термини и честоти на појавување: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$) и многу ретки ($< 1/10,000$).

Во рамки на секоја група, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

Класа на системи на органи	Несакано дејство на лекот					Непознати
	Честота на појавување					
	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	
Инфекции и инфестации		пневмонија, бронхитис, инфекција на горниот респираторен тракт, синуситис, инфекција на уринарниот тракт, инфекција на увото, грип	инфекција на респираторниот тракт, циститис, инфекција на очите, тонзилитис, онихомикоза, локализирана инфекција на целулитис, вирусна инфекција, акародерматитис	инфекција		
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			неутропенија, намален број на бели крвни клетки, тромбоцитопенија, анемија, намалена вредност на хематокрит, зголемено ниво на еозинофили	агранулоцитоза ^c		
Нарушувања на имунолошкиот систем			хиперсензитивност	анафилактична реакција ^c		
Ендокрини нарушувања		Хиперпролактинемија ^a		несовветна секреција на антидиуретичен		

				хормон, присуство на гликоза во урина		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		зголемена телесна тежина, зголемен апетит, намален апетит	дијабетес мелитус ^b , хипергликемија, полидипсија, намалена телесна тежина, анорексија, зголемени нивоа на холестерол во крвта	интоксикација со вода ^c , хипогликемија, хиперинсулинемија ^c , покачени нивоа на триглицериди во крвта	дијабетична кетоацидоза	
Психијатриски и нарушувања	инсомнија ^d	нарушено спиење, агитација, депресија, анксиозност	манија, конфузна состојба, намалено либидо, нервоза, кошмари	кататонија, сомнамбулизам, нарушување со исхраната поврзано со спиење, намален афект, аноргазмија		
Нарушувања на нервниот систем	седација / сомноленција, паркинсонизам ^d , главоболка	акатизија ^d , дистонија ^d , вртоглавица, дискинезија ^d , тремор	тардивна дискинезија, церебрална исхемија, нереагирање на стимули, губење на свеста, намалено ниво на свест, конвулзии ^d , синкопа, психомоторна хиперактивност, нарушување на рамнотежата, абнормална координација, постурална вртоглавица, нарушено внимание, дизартрија, дисгуеизија, хипоестезија, парестезија	невролептичен малиген синдром, цереброваскуларно нарушување, дијабетична кома, тресење на главата		
Нарушувања на очите		заматен вид, коњунктивитис	фотофобија, суви очи, зголемена лакримација, окуларна хиперимија	глауком, нарушување на движењето на очите, превртување со очите, красти на рабови на очни капаци, синдром на лабав ирис (интраоперативен) ^c		
Нарушувања на увото и ушниот лабиринт			вертиго, тинитус, болка во увото			



Кардијални нарушувања		тахикардија	атријална фибрилација, атриовентрикуларен блок, нарушување на спроводливоста, продолжен QT на електрокардиограм, брадикардија, абнормален електрокардиограм, палпитации	синусна аритмија		
Васкуларни нарушувања		хипертензија	хипотензија, ортостатска хипертензија, поцрвенување	пулмонална емболија, венска тромбоза		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		диспнеа, фаринголарингеална болка, кашлица, епистакса, назална конгестија	пневмонија од аспирација, пулмонална конгестија, конгестија на респираторниот тракт, крчење од бели дробови, свирење од бели дробови, дисфонија, респираторно нарушување	синдром на ноќна апнеа, хипервентилација		
Гастроинтестинални нарушувања		абдоминална болка, абдоминален дискомфорт, повраќање, гадење, запек, дијареа, диспепсија, сува уста, забоболка,	фекална инконтиненција, фекалома, гастроентеритис, дисфагија, флатуленција	панкреатитис, интестинална опструкција, отечен јазик, хелитис	илеус	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		исип, еритема	уртикарија, пруритус, алопеција, хиперкератоза, егзем, сува кожа, дисколорација на кожата, акни, себороичен дерматитис, нарушување на кожата, лезии на кожата	исип предизвикан од лекот, првут	ангиоедем	Стивенс-Џонсонов синдром/ Токсична епидермална некролиза ^c
Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		мускулни грчеви, мускулно-скелетни болки, болки во грбот, артралгија	зголемени нивоа на креатин фосфокиназа во крвта, абнормално држење на телото, вкочанетост на зглобовите,	рабдомиолиза		

			отекување на зглобовите мускулна слабост, болка во вратот			
Ренални и уринарни нарушувања		уринарна инконтиненција	полакиурија, уринарна ретенција, дисурија			
Бременост, пуерпериум и неонатални состојби				синдром на повлекување на лекот кај новороденчето ^c		
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите			еректилна дисфункција, нарушување на ејакулацијата, менорагија, менструално нарушување ^d , гинекомастија, галактореа, сексуална дисфункција, болка во градите, непријатно чувство во градите, вагинален исцедок	пријапизам ^c , одложена менструација, болка во градите од вишок млеко, зголемување на градите, исцедок од градите		
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		едем ^d , пирексија, болка во градите, астенија, замор, болка	едем на лицето, грозница, зголемена телесна температура, абнормално одење, жед, непријатно чувство во градите, слабост, чувство дека нешто не е во ред, непријатно чувство	хипотермија, намалена телесна температура, периферно студенило, синдром на повлекување на лекот, индурација ^c		
Хепатобилијарни нарушувања			зголемени нивоа на трансaminaзи, зголемени нивоа на гама-глутамилтрансфераза, зголемени нивоа на хепатални ензими	жолтица		
Повреда, труење и процедурални компликации		паѓања	болка при оперативни зафати			

^a Во некои случаи хиперпролактинемията може да доведе до појава на гинекомастија, нарушувања на менструалниот циклус, аменореја, ановулација, галактореја, нарушена плодност, намалено либидо, еректилна дисфункција.

^b Во плацебо контролираните студии дијабетес мелитус бил пријавен кај 0,18% од испитаниците третирани со ризперидон, во споредба со 0,11% од групата третирана со плацебо. Вкупната инциденца на појава на дијабетес од сите клинички испитувања кај сите субјекти третирани со ризперидон изнесувала 0,43%.

^c не се забележани во клиничките студии со ризперидон, но биле забележани при



постмаркетиншката употреба на респеридонот

^d екстрапирамидално нарушување може да се појави како: паркинсонизам (саливна хиперсекреција, мускулоскелетна згрченост, паркинсонизам, лигавење, ригидност, брадикинезија, хипокинезија, безизразност на лицето (хипомимија), згрченост на мускулите, акинезија, нухална ригидност, мускулна ригидност, паркинсонов од, абнормален глабеларен рефлекс, паркинсонов тремор при одморање), акатизија (акатизија, немир, хиперкинезија и синдром на немирни нозе), тремор, дискинезија (дискинезија, мускулни тикови, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистонија.

Дистонијата вклучува дистонија, хипертонија, тортиколис, неволни мускулни контракции, мускулни контрактури, блефароспазам, окулогирација, парализа на јазикот, фацијални грчеви, ларингоспазма, миотонија, опистотонус, орофарингеални спазми, плеврототонус, грчеви на јазикот и тризмус. Треба да се спомене дека е вклучен поширок спектар на симптоми, кои не мора да имаат екстрапирамидално потекло. Инсомнијата вклучува иницијална и централна инсомнија; Конвулзијата вклучува гранд мал конвулзија. Менструалното нарушување вклучува нередовна менструација, олигоменореја; Едемот вклучува генерализиран, периферен оток, оток поради акумулација на течности.

Несакани дејства забележани со формулациите на палиперидон

Палиперидон е активен метаболит на респеридон, и затоа профилите на несакани дејства на овие соединенија (вклучувајќи ги и пероралните и инјектибилните формулации) се релевантни еден за друг. Покрај горенаведените несакани дејства, следното несакано дејство било забележано при употребата на палиперидон и може да се очекува дека ќе се појави и со респеридон.

Кардијални нарушувања: синдром на постурална ортостатска тахикардија

Ефекти на класата на лекови

Како и со другите антипсихотици, во постмаркетиншката употреба на респеридон биле пријавени многу ретки случаи на пролонгирање на QT интервалот. Другите кардијални ефекти поврзани со класата на антипсихотиците кои го продолжуваат QT интервалот вклучуваат вентрикуларна аритмија, вентрикуларна фибрилација, вентрикуларна тахикардија, ненадејна смрт, срцев застој и torsades de pointes.

Венски тромбоемболизам

Биле пријавени случаи на венски тромбоемболизам, вклучувајќи и случаи на белодробна емболија и случаи на длабока венска тромбоза при употребата на антипсихотични лекови (со непозната честота).

Зголемување на телесната тежина

Пропорциите на возрасни пациенти со шизофренија третирани со респеридон и плацебо, кои ги задоволувале критериумите за зголемување на телесната тежина од $\geq 7\%$ од телесната тежина биле споредувани во збирна анализа на 6 до 8-неделни, плацебо-контролирани испитувања, при што била откриена статистички значително повисока инциденца на зголемување на телесната тежина кај пациентите третирани со респеридон (18%) во споредба со плацебо (9%). Во збирната анализа на тринеделните плацебо-контролирани испитувања кај возрасни пациенти со акутна манија, инциденцата на зголемување на телесната тежина од $\geq 7\%$ на крај била споредлива помеѓу групите третирани со респеридон (2,5%) и со плацебо (2,4%), и била малку повисока кај активната контролна група (3,5%).

Во долгорочните студии кај популацијата на деца и адолесценти со нарушување на однесувањето и други деструктивни нарушувања на однесувањето, телесната тежина се зголемила во просек за 7,3 kg по 12 месеци од терапијата. Вообичаеното зголемување на



телесната тежина кај нормални деца на возраст помеѓу 5 и 12 години изнесува 3-5 kg годишно. Од 12-тата до 16-тата година, зголемувањето на тежината од 3 до 5 kg годишно останува непроменето кај девојчињата, додека момчињата добиваат приближно 5 kg годишно.

Дополнителни информации за посебни популации

Несаканите дејства на лекот кои биле пријавени со повисока инциденца кај постарите пациенти со деменција или педијатриските пациенти отколку кај возрасните популации се опишани подолу:

Постари пациенти со деменција

Транзиторниот исхемичен напад и цереброваскуларната незгода се несакани дејства кои во клиничките испитувања кај постари пациенти со деменција биле пријавени со фреквенција од 1,4% и 1,5%, соодветно. Дополнително, пријавени се следниве несакани дејства со фреквенција $\geq 5\%$ кај постари пациенти со деменција и со најмалку два пати повисока фреквенција од онаа кај останатите возрасни популации: инфекција на уринарниот тракт, периферен едем, летаргија и кашлица.

Педијатриска популација

Генерално, типот на несакани дејства кај децата се очекува да биде сличен на оној што е забележан кај возрасните.

Кај педијатриски пациенти (5-17 години) биле пријавени следниве несакани дејства со фреквенција $\geq 5\%$ и со најмалку два пати повисока фреквенција од онаа што била забележана во клиничките испитувања кај возрасни: сомноленција/седација, замор, главоболка, зголемен апетит, повраќање, инфекција на горниот респираторен тракт, назална конгестија, абдоминална болка, вртоглавица, кашлица, пирексија, тремор, дијареја и енуреза.

Ефектот на долготрајната терапија со респеридон на сексуалното созревање и висината не е соодветно проучен (погледнете во точка 4.4, потточка "Педијатриска популација").

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Генерално, пријавените знаци и симптоми биле резултат на потенцирање на познатите фармаколошки ефекти на респеридон. Тука спаѓаат поспаност и седација, тахикардија и хипотензија, и екстрапирамидални симптоми. При предозирање, било пријавено пролонгирање на QT интервалот и конвулзии. Била пријавена појава на torsades de pointes при комбинирано предозирање со респеридон и пароксетин.

Во случај на акутно предозирање, треба да се евалуира можноста за терапија со вклучување на повеќе лекови.

Третман

Треба да се оствари и одржи проток на дишните патишта и да се обезбеди соодветна оксигенација и вентилација. Кога лекот е земен пред помалку од 1 час треба да се земе во



предвид администрација на активен јаглен во комбинација со лаксатив. Веднаш треба да се започне со кардиоваскуларен мониторинг со континуирано следење на електрокардиограм заради откривање на појава на можни аритмии.

Не постои специфичен антидот за рисперидон. Поради тоа, потребно е да се превземат соодветни супортивни мерки. Хипотензијата и циркулаторниот колапс треба да се третираат со соодветни мерки како што се администрација на интравенски течности и/или симпатомиметици. Во случај на појава на тешки екстрапирамидни симптоми, треба да се даде антихолинергичен лек. Внимателниот медицински надзор и мониторинг треба да продолжат се додека пациентот не закрепне.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Други антипсихотици, АТС код: N05AX08

Механизам на дејство

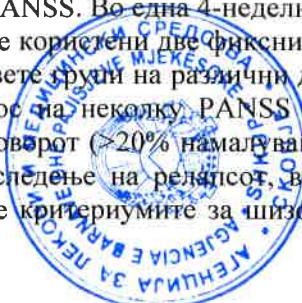
Рисперидон е селективен моноаминергичен антагонист со уникатни својства. Тој има висок афинитет за серотонинергичните 5-HT₂ и допаминергичните D₂ рецептори. Исто така, рисперидон се врзува за алфа1-адренергичните рецептори и со понизок афинитет за H₁-хистаминергичните и алфа2-адренергичните рецептори. Рисперидон нема афинитет за холинергичните рецептори. Иако рисперидон е силен антагонист на D₂, за кое својство се смета дека ги подобрува позитивните симптоми на шизофренија, тој предизвикува помала депресија на моторната активност и помала индукција на каталепсија во споредба со класичните антипсихотици. Балансираниот централен серотонински и допамински антагонизам може да ја намали подложноста на појава на екстрапирамидални несакани дејства и да го прошири терапевтското дејство на негативните и афективните симптоми на шизофренијата.

Фармакодинамски ефекти

Клиничка ефикасност

Шизофренија

Ефикасноста на рисперидон при краткотрајна терапија на шизофренија била утврдена во четири 4 до 8-неделни студии, во кои биле вклучени повеќе од 2500 пациенти кои ги исполнувале критериумите за шизофренија DSM-IV. Во една 6-неделна плацебо-контролирана студија во која рисперидон бил титриран во дози до 10 mg/ден, администрирани два пати дневно, било утврдено дека рисперидон е поефикасен во споредба со плацебо, во однос на вкупниот резултат на Скратената Скала на Психијатриска Процена (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)). Во една 8-неделна плацебо-контролирана студија со четири фиксни дози на рисперидон (2, 6, 10 и 16 mg/ден, администрирани два пати дневно), сите четири групи третирани со различни дози на рисперидон биле поефикасни во споредба со плацебо во однос на вкупниот резултат на Скалата на Позитивни и Негативни Сундроми (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)). Во една 8-неделна студија за споредување на дозите, каде што биле користени пет фиксни дози на рисперидон (1, 4, 8, 12 и 16 mg/ден, администрирани два пати дневно), дозите на рисперидон од 4, 8 и 16 mg/ден биле поефикасни во споредба со дозата од 1 mg во однос на вкупниот резултат на Скалата PANSS. Во една 4-неделна плацебо-контролирана студија за споредување на дозите каде што биле користени две фиксни дози на рисперидон (4 и 8 mg/ден, администрирани еднаш дневно), и двете студии на различни дози на рисперидон биле поефикасни во споредба со плацебо, во однос на неколку PANSS мерења, вклучувајќи го вкупниот резултат на PANSS и мерење на одговорот (>20% намалување на вкупниот резултат на PANSS). Во една долготрајна студија за следење на релапсот, возрасните вон-болнички пациенти кои во најголем број ги исполнувале критериумите за шизофренија DSM-IV, и кои



биле клинички стабилни на некој антипсихотичен лек во рок од најмалку 4 недели, биле рандомизирани на терапија со рisperидон со доза од 2 до 8 mg/ден или на халоперидол во период од 1 до 2 години. Кај пациентите кои биле третирани со рisperидон, времето на релапс во споредба со пациентите третирани со халоперидол било значително подолго.

Манични епизоди при биполарно растројство

Ефикасноста на монотерапијата со рisperидон при акутна терапија на манични епизоди поврзани со биполарно растројство тип I, била демонстрирана во три двојно слепи, плацебо-контролирани студии со монотерапија, кај приближно 820 пациенти со биполарно растројство тип I, врз основа на DSM-IV критериумите. Во трите студии, дозите на рisperидон од 1 до 6 mg/ден (почетна доза од 3 mg во две студии и 2 mg во една студија) се покажале како значајно поефикасни во споредба со плацебо во однос на претходно одредената примарна крајна цел, односно промената од почетните вредности на вкупниот резултат на Скалата за Процена на Манија кај Младите (Young Mania Rating Scale (YMRS)) измерено на 3-тата Недела. Секундарните резултати за ефикасноста во најголема мера соодветствувале со примарните. Процентот на пациенти со намалување на почетните вредности до крајниот резултат во 3-тата Недела на вкупниот YMRS резултат од > 50%, бил значајно повисок за рisperидон во споредба со плацебо. Во една од трите студии била вклучена подгрупа третирана со халоперидол, и 9-неделна двојно слепа фаза на одржување. Ефикасноста била задржана за време на 9-неделниот период на одржување. Промената од почетните вредности на вкупниот резултат на YMRS покажала континуирано подобрување и била компарабилна помеѓу рisperидон и халоперидол во 12-тата Недела.

Ефикасноста на рisperидон како дополнителна терапија на стабилизаторите на расположение при третман на акутна манија, била докажана во една од две 3-неделни двојно слепи студии кај приближно 300 пациенти кои ги исполнувале DSM-IV критериумите за биполарно растројство тип I. Во првата 3-неделна студија, дозите на рisperидон од 1 до 6 mg/ден, почнувајќи од 2 mg/ден во комбинација со литиум или валпроат биле поефикасни во споредба со монотерапијата со литиум или валпроат, во однос на претходно одредената примарна цел, односно промената од почетните вредности на вкупниот YMRS резултат во 3-тата Недела. Во втората 3-неделна студија, дозите на рisperидон од 1 до 6 mg/ден, почнувајќи од 2 mg/ден во комбинација со литиум, валпроат или карбамазепин не биле поефикасни во споредба со монотерапијата со литиум, валпроат или карбамазепин, во однос на намалувањето на вкупниот YMRS резултат. Можно објаснување за неуспехот на оваа студија била индукцијата на клиренсот на рisperидон и на 9-хидрокси-рisperидон од страна на карбамазепинот што довело до субтерапевтски концентрации на рisperидон и 9-хидрокси-рisperидон. Кога при пост-хок анализата била исклучена групата со карбамазепин, рisperидон во комбинација со литиум или валпроат се покажал како поефикасен во споредба со монотерапијата со литиум или валпроат во однос на намалувањето на вкупниот YMRS резултат.

Перзистентна агресивност при деменција

Ефикасноста на рisperидон при терапијата на бихејвиоралните и психолошките симптоми на деменција, каде се вклучени бихејвиорални нарушувања од типот на агресивност, агитација, психоза, активност и афективни нарушувања, била докажана во три двојно слепи плацебо-контролирани студии кај 1150 постари пациенти со умерена до тешка деменција. Во една од студиите биле користени фиксни дози на рisperидон од 0,5, 1 и 2 mg/ден. Во останатите две студии со флексибилни дози, биле вклучени групи на пациенти третирани со рisperидон со дози во опсег од 0,5 до 4 mg/ден и 0,5 до 2 mg/ден, соодветно. Рisperидон покажал статистички и клинички значајна ефикасност при терапијата на агресивност, која ефикасност била пониска при терапијата на агитација и психоза кај постари пациенти со деменција (измерено со помош на Скалата за Процена на Бихејвиорална Патологија при Алцхајмерова Болест (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD]) и според Листата на Агитација на Cohen-Mansfield (Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Терапискиот ефект на рisperидон не зависел од резултатот на Мини Испитувањето на Менталната Состојба (Mini-



Mental State Examination (MMSE)) (и последователно од тежината на деменцијата). За седативните својства на рисперидон, за присуството или отсуството на психоза, и за видот на деменција - Алцхајмерова, васкуларна или мешана. (погледнете исто така во точка 4.4).

Педијатриска популација

Нарушување на однесувањето

Ефикасноста на рисперидон при краткотраен третман на деструктивни однесувања била демонстрирана за време на две двојно слепи плацебо-контролирани студии кај приближно 240 пациенти на возраст од 5 до 12 години со DSM-IV дијагноза на деструктивни нарушувања на однесувањето и потпросечно интелектуално функционирање (IQ), или со блага до умерена ментална ретардација/нарушување на способноста за учење. Во двете студии, дозите на рисперидон од 0,02 до 0,06 mg/kg/ден биле значајно поефикасни во однос на плацебо, т.е. во однос на промената од почетните вредности на Подскалата на Проблеми со Однесувањето (Conduct Problem subscale) на Nisonger Формуларот за Процена на Детското Однесување (Nisonger-Child Child Behaviour Rating Form (N-CBRF)) во 6-тата Недела.

5.2 Фармакокинетика

Рисперидон се метаболизира до 9-хидрокси-рисперидон, кој има слична фармаколошка активност како рисперидон (погледнете во Метаболизам и елиминација).

Апсорпција

Рисперидон целосно се апсорбира после перорална администрација и достигнува максимални плазматски концентрации за 1 до 2 часа. Апсолутната перорална биорасположивост на рисперидон изнесува 70% (CV=25%). Релативната перорална биорасположивост на рисперидон од една таблета изнесува 94% (CV=10%) во споредба со растворот. Апсорпцијата не е под влијание на храната и затоа рисперидон може да се зема независно од оброците. Стабилната (steady-state) состојба на рисперидон кај повеќето пациенти се постигнува за еден ден. Стабилната (steady-state) состојба на 9-хидрокси-рисперидон се постигнува по 4 до 5-дневно дозирање.

Дистрибуција

Рисперидон брзо се дистрибуира. Волуменот на дистрибуција изнесува 1-2 l/kg. Во плазмата рисперидонот се врзува за албумин и алфа1-киселински гликопротеин. Врзувањето на рисперидон за плазматските протеини изнесува 90%, а на 9-хидрокси-рисперидон изнесува 77%.

Биотрансформација и елиминација

Рисперидон се метаболизира преку CYP 2D6 до 9-хидрокси-рисперидон кој има слична фармаколошка активност како рисперидон. Рисперидон заедно со 9-хидрокси-рисперидон ја формираат активната антипсихотична фракција. CYP 2D6 е предмет на генетски полиморфизам. Силните метаболизери на CYP 2D6 брзо го конвертираат рисперидон во 9-хидрокси-рисперидон, додека слабите метаболизери на CYP 2D6 вршат побавно конвертирање. Иако силните метаболизери имаат пониски концентрации на рисперидон и повисоки концентрации на 9-хидрокси-рисперидон отколку слабите метаболизери, фармакокинетиката на комбинацијата на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон (односно на активната антипсихотична фракција) по еднократни и повеќекратни дози е слична и кај силните и кај слабите метаболизери на CYP 2D6.

Другиот метаболитен пат на рисперидон се одвива преку N-деалкилација. *In vitro* студиите на човечки хепатални микросоми покажале дека рисперидон при клинички значајна концентрација



не го инхибира во голема мера метаболизмот на лековите кои се метаболизираат преку цитохром P450 изозимите, вклучувајќи ги CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4, и CYP 3A5. Една недела по администрацијата, 70% од дозата се излачува преку урината и 14% преку фецесот. Рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон претставуваат 35 до 45% од дозата пронајдена во урината. Останатиот дел е составен од неактивни метаболити. По перорална администрација кај психотични пациенти, рисперидон се елиминира со полуживот од приближно 3 часа. Полуживотот на елиминација на 9-хидрокси-рисперидон и на активната антипсихотична фракција изнесува 24 часа.

Линеарност/не-линеарност

Плазматските концентрации на рисперидон се пропорционални со дозата во рамки на терапевтскиот дозен опсег.

Постари лица, хепатални и ренални нарушувања

Во една фармакокинетска студија со еднократна доза била забележана во просек за 43%, повисока концентрација на активната антипсихотична фракција во плазмата, за 38% подолг полуживот, и за 30% намален клиренс на активната антипсихотична фракција кај постарите пациенти.

Кај возрасните со умерено бубрежно заболување, клиренсот на активната фракција изнесувал приближно 48% од клиренсот кај помлади здрави возрасни пациенти. Кај возрасните со тешко бубрежно заболување, клиренсот на активната фракција бил приближно 31% од клиренсот кај помлади здрави возрасни пациенти. Полуживотот на активната фракција изнесувал 16,7 часа кај помладите возрасни пациенти, 24,9 часа кај возрасните со умерено бубрежно заболување (или 1,5 пати подолго од оној кај помладите возрасни лица) и 28,8 часа кај оние со тешко бубрежно заболување (или 1,7 пати подолго од оној кај помладите возрасни лица). Концентрациите на рисперидон во плазмата биле нормални кај пациенти со хепатална инсуфициенција, меѓутоа просечната слободна фракција на рисперидон во плазмата била зголемена за 37,1%.

Пероралниот клиренс и полуживотот на елиминација на рисперидон и на активната фракција кај возрасни со умерено и тешко нарушување на црниот дроб не се разликувале значително од истите параметри кај помладите здрави возрасни пациенти.

Педијатриска популација

Фармакокинетиките на рисперидон, 9-хидрокси-рисперидон и на активната антипсихотична фракција кај децата се слични со оние кај возрасните.

Пол, раса и навики за пушење

Фармакокинетската анализа на популацијата не покажала очигледно влијание на полот, расата или навиките за пушењето врз фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракција.



5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во (суб)хронични студии за испитување на токсичноста, каде што дозирањето било започнато кај сексуално незрели стаорци и кучиња, биле забележани дозно зависни ефекти врз гениталниот систем кај мажјаците и женките и врз млечните жлезди. Овие ефекти биле поврзани со зголемени нивоа на пролактин во серумот што биле резултат на блокаторното дејство на рисперидон врз допаминските D₂-рецептори. Покрај тоа, студиите на ткивни култури покажале дека клеточниот раст на туморите на дојка кај луѓето може да биде стимулиран од пролактинот. Рисперидон немал тератоген ефект кај стаорци и зајаци. При репродуктивните

студии со респеридон кај стаорци биле забележани несакани дејства врз однесувањето при парењето на родителите и врз телесната тежина при раѓање и преживувањето на потомството. Кај стаорци, интраутериното изложување на респеридон било поврзано со когнитивен дефицит во зрелоста. Другите допамински антагонисти, кога им биле администрирани на бремени животни, довеле до негативни ефекти врз способноста за учење и моторниот развој на потомството. Во една студија за токсичност кај млади стаорци, била забележана зголемена смртност кај потомството и задоцнет физички развој. Во една 40-неделна студија со млади кучиња, дошло до одложено сексуално созревање. Врз основа на AUC, подолгото растење на коските не било забележано кај кучиња при 3,6 пати повисока изложеност од максималната човечка изложеност кај адолесцентите (1,5 mg/ден), додека ефектите на подолгите коски и на сексуалното созревање биле забележани при 15 пати повисока изложеност од максималната човечка изложеност кај адолесцентите.

Во серија на тестови било утврдено дека респеридон не е генотоксичен. При пероралните студии за испитување на карциногеноста на респеридон кај стаорци и глувци, била забележана зачестена појава на аденоми на штитната жлезда (глувци), на аденоми на панкреасот (стаорци) и на аденоми на млечните жлезди (кај двата вида). Овие тумори може да бидат поврзани со пролонгираниот допамински D₂ антагонизам и хиперпролактинемијата. Не е позната релевантноста на овие наоди на тумори кај глодарите во однос на ризикот кај луѓето. *In vitro* и *in vivo* моделите на животни покажале дека респеридон при високи дози може да предизвика пролонгирање на QT интервалот што е асоцирано со теоретски зголемен ризик од појава на torsades de pointes.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Торендо филм-обложени таблети 1 mg

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
целулоза во прав (E460)
микростална целулоза (E460)
натриум кроскармелоза (E468),
колоидна безводна силика (E551)
натриум лаурилсулфат
магнезиум стеарат (E572)

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
талк (E553b)
пропилен гликол (E1520)

Торендо филм-обложени таблети 2 mg

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
целулоза во прав (E460)
микростална целулоза (E460)
натриум кроскармелоза (E468),
колоидна безводна силика (E551)
натриум лаурилсулфат
магнезиум стеарат (E572)

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
талк (E553b)



пропилен гликол (E1520)
црвен железо оксид (E172)
жолт железо оксид (E172)

Торендо филм-обложени таблети 3 mg

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
целулоза во прав (E460)
микростална целулоза (E460)
натриум кроскармелоза (E468),
колоидна безводна силика (E551)
натриум лаурилсулфат
магнезиум стеарат (E572)

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
талк (E553b)
пропилен гликол (E1520)
жолта боја кинолин (E104)

Торендо филм-обложени таблети 4 mg

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
целулоза во прав (E460)
микростална целулоза (E460)
натриум кроскармелоза (E468),
колоидна безводна силика (E551)
натриум лаурилсулфат
магнезиум стеарат (E572)

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
талк (E553b)
пропилен гликол (E1520)
жолта боја кинолин (E104)
индиготин (E132)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

6.5 Пакување

Блистер (А1-фолија, PVC/PE/PVDC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистери со 10 таблети) во кутија.



6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30 x 1 mg: 11-3448/4

30 x 2 mg: 11-3449/2

30 x 3 mg: 11-3450/2

30 x 4 mg: 11-3451/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

20.02.2007/09.01.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

1.2023

