POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rispolux 0,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg risperidona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 23,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.
Filmsko obložena tableta je rdeče barve, ovalne oblike in ima razdelilno zarezo.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Risperidon je namenjen zdravljenju shizofrenije.

Risperidon je namenjen zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarnimi motnjami.

Risperidon je namenjen kratkotrajnemu zdravljenju (do 6 tednov) persistentne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, ki se ne odziva na nefarmakološko zdravljenje in kadar obstaja tveganje, da bolnik poškoduje sebe ali druge.

Risperidon je namenjen kratkotrajnemu simptomatskemu zdravljenju (do 6 tednov) persistentne agresije pri vedenjskih motnjah otrok, starejših od 5 let, in mladostnikov s podpovprečnimi intelektualnimi sposobnostmi ali duševno manjrazvitostjo, diagnosticirano po kriterijih DSM-IV, pri katerih izraženost agresivnega ali drugih oblik razdiralnega vedenja zahteva farmakološko zdravljenje. Farmakološko zdravljenje mora biti integralni del obsežnejšega programa zdravljenja, ki vključuje tudi psihosocialne in izobraževalne ukrepe. Priporočljivo je, da risperidon predpiše specialist s področja otroške nevrologije ali psihiatrije za otroke in mladostnike, oziroma zdravnik z dobrim poznavanjem vedenjskih motenj pri otrocih in mladostnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Shizofrenija

Odrasli
Risperidon lahko dajemo enkrat ali dvakrat dnevno.

Zdravljenje začnemo z 2 mg risperidona dnevno. Naslednji dan lahko odmerek povišamo na 4 mg dnevno.
V nadaljevanju zdravljenja lahko odmerek ostane nespremenjen ali pa ga po potrebi prilagodimo posameznemu bolniku. Za večino bolnikov je optimalni odmerek 4–6 mg dnevno. Pri nekaterih bolnikih je titracijska faza lahko počasnejša in jim zadostuje manjši začetni in vzdrževalni odmerek.

Odmerki, višji od 10 mg na dan, niso bili učinkovitejši od nižjih odmerkov. Višji odmerki so povezani z večjim tveganjem za pojav ekstrapiramidnih simptomov. Varnost uporabe zdravila v odmerkih, višjih od 16 mg dnevno, ni bila ovrednotena, zato uporabe takšnih odmerkov ne priporočamo.

Starejši
Priporočamo, da zdravljenje začnete z 0,5 mg dvakrat dnevno. Ta odmerek lahko pri vsakem bolniku prilagajamo individualno (v korakih po 0,5 mg dvakrat dnevno, do odmerka 1-2 mg dvakrat dnevno).

Pediatrična populacija
Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti uporaba risperidona pri otrocih, mlajših od 18 let, s shizofrenijo uporaba ni priporočljiva.

Manične epizode pri bipolarni motnji
Odrasli
Risperidon dajemo enkrat dnevno, zdravljenje začnemo z 2 mg risperidona. Odmerek prilagajamo, če je to potrebno, po 1 mg na dan in v časovnih razmakih, ki niso krajši od 24 ur. Risperidon lahko dajemo v odmerkih v razponu od 1 do 6 mg na dan. Za vsakega bolnika se odmerek prilagodi, da se doseže optimalno stopnjo učinkovitosti in primernosti odmerka. Dnevnih odmerkov risperidona, ki presegajo 6 mg, pri bolnikih z maničnimi epizodami niso preučevali.

Kot pri vsakem simptomatskem zdravljenju moramo tudi nadaljevanje zdravljenja z risperidonom redno ocenjevati in upravičiti.

Starejši
Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Ta odmerek lahko individualno zvišujemo, v korakih po 0,5 mg dvakrat na dan, do odmerka 1 do 2 mg dvakrat na dan. Ker so klinične izkušnje pri starejših omejene, je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija
Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti uporaba risperidona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, z bipolarno manijo ni priporočljiva.

Persistentna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco
Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg dvakrat na dan. Odmerek lahko po potrebi individualno povečamo v korakih po 0,25 mg dvakrat dnevno, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni vzdrževalni odmerek za večino bolnikov je 0,5 mg dvakrat dnevno. Nekaterim bolnikom pomagajo odmerki do 1 mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih s persistentno agresijo pri Alzheimerjevi demenci se risperidona ne sme uporabljati dlje kot 6 tednov. Med zdravljenjem je treba bolnike pogosto in redno spremljati ter ponovno ocenjevati potrebo po nadaljnjem zdravljenju.

Vedenjske motnje
Pediatrična populacija: Otroci in mladostniki od 5. do 18. leta starosti
Za osebe ≥ 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,5 mg enkrat na dan. Ta odmerek lahko po potrebi individualno prilagajamo v korakih po 0,5 mg enkrat na dan, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 1 mg enkrat na dan. Nekaterim bolnikom pomaga že odmerek 0,5 mg enkrat na dan, medtem ko drugi morda potrebujejo odmerek 1,5 mg enkrat na dan.
Za osebe < 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan. Ta odmerek lahko po potrebi individualno prilagajamo v korakih po 0,25 mg enkrat na dan, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 0,5 mg enkrat na dan. Nekaterim bolnikom pomaga že odmerek 0,25 mg enkrat na dan, medtem ko drugi morda potrebujejo odmerek 0,75 mg enkrat na dan.

Kot pri vsakem simptomatskem zdravljenju moramo tudi nadaljevanje zdravljenja z risperidonom redno ocenjevati in upravičiti.

Z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih, mlajših od 5 let, ni dovolj izkušenj, zato uporaba risperidona pri otrocih, mlajših od 5 let ni priporočljiva.

Okvara ledvic in jeter
Bolniki z okvaro ledvic imajo manjšo sposobnost izločanja aktivne antipsihotične frakcije kot odrasli z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo zvišane plazemske koncentracije proste frakcije risperidona.

Za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je treba začetni in nadaljnji odmerek ne glede na indikacijo prepoloviti, titracija odmerka pa mora biti počasnejša.

Pri teh skupinah bolnikov je treba risperidon uporabljati previdno.

Način uporabe
Risperidon se uporablja peroralno.
Hrana ne vpliva na absorpcijo risperidona.
Filmsko obložene tablete je potrebno zaužiti z zadostno količino tekočine.

Prenehanje zdravljenja mora biti postopno. Po nenadni prekinitvi jemanja visokih odmerkov antipsihotičnih zdravil so bili zelo redko opisani akutni odtegnitveni simptomi, vključno z navzeo, bruhanjem, znojenjem in insomnijo (glejte poglavje 4.8). Ponovno se lahko pojavijo simptomi psihoze, poročali so tudi o pojavu nehotnih gibov (kot so akatizija, distonija in diskinezija).

Prehod z drugih antipsihotičnih zdravil
Kadar je medicinsko utemeljeno, se ob uvajanju risperidona priporoča postopna ukinitev predhodne terapije. Če je medicinsko utemeljeno, pri prehodu z depo antipsihotikov lahko risperidon uvedemo namesto naslednje redne injekcije depo antipsihotika. Periodično preverjamo, ali je potrebno nadaljevati obstoječe zdravljenje z antiparkinsoniki.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši z demenco

Povečana umrljivost pri starejših z demenco
V meta-analizi 17 nadzorovanih preskušanj z atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, je bila smrtnost pri starejših z demenco, ki so bili zdravljeni z atipičnimi antipsihotiki, povečana v primerjavi s placebom. V kliničnih preskušanjih s peroralno obliko risperidona, nadzorovanih s placebom, je bila pri tej populaciji umrljivost pri bolnikih, ki so se zdravili z risperidonom, 4,0 %, v primerjavi s 3,1 % za bolnike, ki so prejemali placebo. Razmerje verjetnosti (95-odstotni interval zaupanja) je bilo 1,21 (0,7, 2,1). Povprečna starost (razpon) umrlih bolnikov je bila 86 let (razpon 67-100). Podatki iz dveh velikih opazovalnih preskušanj so pokazali, da je tveganje za smrt pri starejših z demenco, ki so se zdravili s klasičnimi antipsihotiki, tudi rahlo povečano v primerjavi z bolniki, ki niso prejemali antipsihotika. Za natančno oceno obsega tveganja ni dovolj podatkov in tudi vzrok povečanega tveganja ni znan. Prav tako ni jasno, v kolikšni meri lahko povečano smrtnost v študijah pripišemo antipsihotikom in v kolikšni meri stanju oziroma bolezni bolnikov.

Sočasna uporaba s furosemidom
V preskušanjih z risperidonom pri starejših bolnikih z demenco, nadzorovanih s placebom, so opazili povečano umrljivost pri bolnikih, ki so sočasno prejemali furosemid in risperidon (7,3 %; povprečna starost 89 let, razpon 75-97), v primerjavi z bolniki, ki so prejemali samo risperidon (3,1 %; povprečna starost 84 let, razpon 70-96) ali samo furosemid (4,1 %; povprečna starost 80 let, razpon 67-90). Povečanje umrljivosti pri bolnikih, ki so sočasno prejemali furosemid in risperidon, so opazili v dveh od štirih kliničnih preskušanj. Sočasna uporaba risperidona in drugih diuretikov (predvsem tiazidnih diuretikov v nizkih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Patofiziološkega mehanizma, s katerim bi pojasnili te ugotovitve, niso odkrili, opazili niso niti stalnega vzorca glede vzrokov smrtnosti. Vsekakor je pred odločitvijo za uporabo te kombinacije ali sočasnega zdravljenja z drugimi močnimi diuretiki potrebna previdnost,

pred odločitvijo o uvedbi zdravljenja pa je treba pretehtati možna tveganja in pričakovane koristi zdravljenja.
Med bolniki, ki so hkrati z risperidonom prejemali druge diuretike, niso opazili povečane umrljivosti. Ne glede na način zdravljenja, je bila dehidracija splošni dejavnik tveganja za umrljivost, zato se ji moramo pri zdravljenju starejših z demenco skrbno izogibati.

Možgansko-žilni neželeni dogodki
V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri populaciji bolnikov z demenco, so pri nekaterih atipičnih antipsihotikih opazili približno 3-kratno povečanje tveganja za pojav možgansko-žilnih neželenih učinkov. Podatki, zbrani iz šestih, s placebom nadzorovanih študijah z risperidonom, ki so zajele večinoma starejše (> 65 let) z demenco, so pokazali, da je prišlo do možgansko-žilnih neželenih dogodkov (resnih in ne-resnih, skupaj) pri 3,3 % (33/1009) bolnikih, zdravljenih z risperidonom in 1,2 % (8/712) bolnikih, ki so prejemali placebo. Razmerje verjetnosti (95-odstotni interval zaupanja) je bilo 2,96 (1,34, 7,50). Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja ne moremo izključiti pri drugih antipsihotikih ali drugih populacijah bolnikov. Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za možgansko kap.

Tveganje za pojav možgansko-žilnih neželenih dogodkov je bilo bistveno večje pri bolnikih z mešano ali vaskularno obliko demence v primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo demenco. Zato bolnikov z drugimi vrstami demence, ki niso Alzheimerjeva, ne smemo zdraviti z risperidonom.

Priporočljivo je, da zdravniki pri starejših z demenco pretehtajo pričakovane koristi in tveganja uporabe risperidona in pri tem upoštevajo dejavnike tveganja za možgansko kap pri vsakem bolniku. Bolnike/negovalce je treba opozoriti, da nemudoma poročajo o znakih in simptomih možgansko-žilnih neželenih učinkov, kot so nenadna šibkost ali otrplost obraza, rok ali nog ter težave z govorom ali vidom. Takoj je potrebno razmisliti o vseh možnostih zdravljenja, vključno z ukinitvijo risperidona.

Risperidon se uporablja le za kratkotrajno zdravljenje persistentne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, kot dopolnitev nefarmakoloških ukrepov, ki so se izkazali za delno uspešne ali neuspešne, in če obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Bolnike je treba redno ocenjevati ter ponovno oceniti potrebo po nadaljevanju zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija
Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na receptorje alfa lahko nastopi (ortostatska) hipotenzija, še posebej v začetnem obdobju titracije odmerka. V obdobju po začetku trženja so opazili klinično pomembno hipotenzijo ob sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivnih zdravil. Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (npr. srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom, motnjami prevodnosti, dehidracijo, hipovolemijo ali možgansko-žilno boleznijo), ter odmerek postopno titrirati v skladu s priporočili (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija, je potrebno znižati odmerek.

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Poročali so o dogodkih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze v povezavi z antipsihotičnimi zdravili, vključno z risperidonom. Agranulocitoza je bila poročana zelo redko (< 1/10 000 bolnikov) med spremljanjem po prihodu zdravila na trg.
Bolnike z anamnezo klinično signifikantnega majhnega števila levkocitov (krvne celice bele vrste -WBC) ali zaradi zdravil nastale levkopenije/nevtropenije, je treba spremljati med prvimi nekaj meseci zdravljenja in pri prvem znaku klinično signifikantnega upada števila krvnih celic bele vrste ob odsotnosti drugih vzročnih faktorjev, razmisliti o ukinitvi risperidona.
Bolnike s klinično signifikantno nevtropenijo je treba skrbno spremljati glede zvišane telesne temperature ali drugih simptomov okužbe in ob pojavu teh simptomov, takoj zdraviti. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 1 x 10^9/l) je treba prekiniti zdravljenje z risperidonom in spremljati WBC do okrevanja.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi (TD/EPS)
Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so povezali s pojavom tardivne diskinezije, za katero so značilni nehoteni ritmični gibi, predvsem jezika in/ali obraza. Pojav ekstrapiramidnih simptomov je dejavnik tveganja za nastanek tardivne diskinezije. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotičnimi zdravili.
Če bolniki sočasno prejemajo oboje, psihostimulanse (npr. metilfenidat) in risperidon, je upravičena previdnost, saj se lahko ob prilagajanju odmerka enega ali obeh zdravil razvijejo ekstrapiramidni simptomi. Priporočena je postopna ukinitev zdravljenja s stimulansom (glejte poglavje 4.5).

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)
Med zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o primerih nevroleptičnega malignega sindroma s kliničnimi znaki kot so hipertermija, mišična togost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in zvišane serumske vrednosti kreatinfosfokinaze. Med drugimi znaki so lahko še mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. V takšnem primeru je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotičnimi zdravili, vključno z risperidonom.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimi telesci
Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ali z demenco z Lewyjevimi telesci je treba pri predpisovanju antipsihotikov, vključno z risperidonom, pretehtati pričakovane koristi in tveganja zdravljenja, saj se Parkinsonova bolezen lahko ob jemanju risperidona poslabša. Tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in povečane občutljivosti na antipsihotična zdravila je pri obeh skupinah bolnikov večje; ti bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Povečana občutljivost na antipsihotična zdravila se poleg ekstrapiramidnih znakov kaže kot zmedenost, otopelost, negotovost pri hoji s pogostimi padci.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen
Med zdravljenjem z risperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. V nekaterih primerih so že pred tem poročali o povečanju telesne mase, kar je lahko tudi dejavnik tveganja. O povezavi s ketoacidozo so poročali zelo redko, redko pa tudi o diabetični komi. Skladno z antipsihotičnimi smernicami se priporoča ustrezno klinično spremljanje. Pri bolnikih, ki prejemajo atipične antipsihotike, vključno z risperidonom, je potrebno spremljati simptome hiperglikemije

(kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba redno spremljati ali je sladkorna bolezen ustrezno nadzorovana.

Povečanje telesne mase
Pri uporabi risperidona so poročali o značilnem povečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Hiperprolaktinemija
Hiperprolaktinemija je pogost neželeni učinek pri zdravljenju z risperidonom. Ocena plazemske koncentracije prolaktina je priporočljiva pri bolnikih, pri katerih so opazili neželene učinke, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (kot so ginekomastija, menstrualne motnje, anovulacija, motnje plodnosti, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, galaktoreja).
Na podlagi študij tkivnih kultur sklepajo, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v človeških tumorjih dojke. Čeprav klinične in epidemiološke študije še niso potrdile jasne povezave z uporabo antipsihotikov, je kljub temu potrebna previdnost pri bolnikih z ustrezno anamnezo.
Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih z verjetnimi, od prolaktina odvisnimi tumorji.

Podaljšanje intervala QT
V obdobju po prihodu zdravila na trg so zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Kot pri drugih antipsihotikih tudi pri risperidonu velja previdnost, kadar se predpisuje bolnikom z znano srčno-žilno boleznijo, bolnikom s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT, bradikardijo ali motnjami elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), kar lahko poveča tveganje za aritmije. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo interval QT.

Epileptični napadi
Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi ali drugih stanjih, ki lahko znižajo prag vzdražnosti za epileptične napade.

Priapizem
Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na alfa-adrenergične receptorje, lahko med zdravljenjem pride do priapizma.

Uravnavanje telesne temperature
Antipsihotikom pripisujejo, da v telesu motijo center za sposobnost zmanjševanja telesne temperature. Kadar predpisujemo risperidon bolnikom, izpostavljenim stanjem, ki lahko povzročijo dvig telesne temperature v jedru, npr. ob intenzivni telesni vadbi, izpostavljanju ekstremni toploti, sočasni uporabi zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidraciji, je potrebna posebna previdnost.

Antiemetični učinek
V predkliničnih študijah z risperidonom so opazili antiemetični učinek. Ta učinek, če se pojavi pri ljudeh, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali stanj, kot so obstrukcija črevesja, Reyev sindrom in možganski tumor.

Okvara ledvic in jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo manjšo zmožnost izločanja aktivne frakcije antipsihotika, kot odrasli z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo zvišane plazemske koncentracije proste frakcije risperidona (glejte poglavje 4.2).

Venski tromboembolizem (VTE)
V povezavi z antipsihotiki so poročali o venskem tromboembolizmu (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za venski tromboembolizem, je treba identificirati vse dejavnike tveganja pred in med zdravljenjem z risperidonom ter uvesti preventivne ukrepe.

Medoperativni sindrom ohlapne šarenice (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome* - IFIS)
O medoperativnem sindromu ohlapne šarenice so poročali med operacijo sive mrene pri bolnikih, ki so se zdravili z alfa 1a-adrenergičnimi antagonisti, vključno z risperidonom (glejte poglavje 4.8). Medoperativni sindrom ohlapne šarenice lahko poveča tveganje za zaplete na očesu med in po operaciji. O trenutni uporabi ali uporabi zdravil z alfa1a-adrenergičnim učinkom v preteklosti je treba obvestiti oftalmološkega kirurga pred operativnim posegom. Možne koristi prekinitve zdravljenja z alfa 1 a-adrenergičnimi antagonisti pred operativnim posegom za odstranitev sive mrene, niso bile ocenjene in morajo vključevati oceno tveganja povezano s prekinitvijo zdravljenja z antipsihotiki.

Pediatrična populacija
Pred predpisovanjem risperidona otrokom ali mladostnikom z vedenjsko motnjo je treba v celoti oceniti telesne in socialne vzroke agresivnega vedenja, kot so bolečine ali neprimerne zahteve okolja.

Zaradi možnih posledic na sposobnost učenja je treba pri tej populaciji bolnikov skrbno spremljati sedativni učinek risperidona. Sprememba v času dajanja risperidona lahko zmanjša vpliv sedacije na pozornost pri otrocih in mladostnikih.

Risperidon je bil povezan s povprečnim povečanjem telesne mase in indeksom telesne mase (ITM). Priporočeno je merjenje telesne mase pred začetkom zdravljenja ter redno spremljanje telesne mase tekom zdravljenja. V dolgoročni, odprti, razširjeni študiji so bile razlike v telesni višini znotraj pričakovanih norm v skladu s starostjo. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in telesno višino ni bil ustrezno preučen.

Zaradi možnega vpliva podaljšane hiperprolaktinemije na rast in spolno dozorevanje pri otrocih in mladostnikih je treba razmisliti o rednem kliničnem vrednotenju endokrinološkega statusa, vključno z meritvami telesne višine, teže, spolne zrelosti, spremljanju menstrualnega ciklusa in drugih možnih učinkov, povezanih s prolaktinom.

Rezultati majhne postmarketinške observacijske študije so pokazali, da so bili preiskovanci, ki so prejemali risperidon, stari od 8 do 16 let v povprečju za 3,0 do 4,8 cm višji od preiskovancev, ki so prejemali druga antipsihotična zdravila. Študija sama ni bila zadostna, da bi lahko ugotovili ali je izpostavljenost risperidonu vplivala na končno višino pri odraslih ali so rezultati posledica direktnega vpliva risperidona na rast kosti, samega vpliva osnovne bolezni na rast kosti oziroma so rezultati boljšega nadzora osnovne bolezni povzročili porast linearne rasti.

Med zdravljenjem z risperidonom je treba tudi redno izvajati teste za preverjanje prisotnosti ekstrapiramidnih simptomov in drugih motenj gibanja.

Za posebna priporočila za odmerjanje pri otrocih in mladostnikih glejte poglavje 4.2.

Pomožne snovi
Laktoza: Filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.
Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije povezane s farmakodinamiko

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih se svetuje previdnost pri sočasnem predpisovanju risperidona z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin), tetraciklični antidepresivi (npr. maprotilin), nekateri antihistaminiki, drugi antipsihotiki, nekateri antimalariki (npr. kinin in meflokin) ter zdravili, ki povzročajo motnje v ravnovesju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), bradikardijo, ali zdravili, ki zavirajo presnovo risperidona v jetrih. Ta seznam je indikativen in ni popoln.

Zdravila, ki delujejo na osrednji živčni sistem in alkohol
Risperidon je treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ki delujejo na osrednji živčni sistem, zlasti z alkoholom, opiati, antihistaminiki in benzodiazepini, zaradi povečanega tveganja sedacije.

Levodopa in dopaminski agonisti
Risperidon lahko deluje kot antagonist levodope in drugih agonistov dopamina. Če ocenimo, da je ta kombinacija potrebna, zlasti v končni fazi Parkinsonove bolezni, moramo predpisati najnižji učinkoviti odmerek vsakega zdravila.

Zdravila s hipotenzivnim učinkom
Klinično pomembno hipotenzijo so v obdobju po začetku trženja zdravila opazili pri sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivov.

Paliperidon
Sočasna uporaba peroralnih oblik risperidona s paliperidonom ni priporočljiva, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona, zato lahko pri sočasni uporabi obeh pride do aditivne izpostavljenosti aktivni antipsihotični frakciji.

Psihostimulansi
Sočasna uporaba psihostimulansov (npr. metilfenidata) in risperidona lahko vodi do ekstrapiramidnih simptomov ob spreminjanju enega ali obeh zdravljenj (glejte poglavje 4.4).

Interakcije povezane s farmakokinetiko

Hrana ne vpliva na absorpcijo risperidona.

Risperidon se presnavlja pretežno preko CYP2D6 in v manjši meri preko CYP3A4. Risperidon in njegov aktivni presnovek 9-hidroksi-risperidon sta substrata P-glikoproteina (P-gp). Učinkovine, ki spreminjajo delovanje CYP2D6, ali učinkovine, ki močno zavirajo ali inducirajo delovanje CYP3A4 in/ali P-gp, lahko vplivajo na aktivno antipsihotično frakcijo risperidona.

Močni zaviralci CYP2D6
Sočasna uporaba risperidona z močnimi zaviralci CYP2D6 lahko zviša plazemske koncentracije risperidona, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije. Večji odmerki močnega zaviralca CYP2D6 lahko zvišajo koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije risperidona (npr. paroksetin, glejte spodaj). Verjetno tudi ostali zaviralci CYP2D6, kot je kinidin na podoben način vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. Preden začnemo sočasno uporabljati ali ukinemo paroksetin, kinidin ali drug močen zaviralec CYP2D6 v velikih odmerkih, je treba odmerek risperidona ponovno oceniti.

Zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp
Sočasna uporaba risperidona z močnim zaviralcem CYP3A4 in/ali P-gp lahko pomembno zviša plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Ob sočasni uvedbi ali ukinitvi itrakonazola ali drugega močnega zaviralca CYP3A4 in/ali P-gp, je treba odmerek risperidona ponovno oceniti.

Induktorji CYP3A4 in/ali P-gp
Sočasna uporaba risperidona z močnim induktorjem CYP3A4 in/ali P-gp lahko zniža plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Ob sočasni uvedbi ali ukinitvi karbamazepina ali drugega močnega induktorja CYP3A4 in/ali P-gp, je treba odmerek risperidona ponovno oceniti. Učinek CYP3A4 induktorjev je odvisen od časa. Maksimalni učinek dosežejo najmanj dva tedna po indukciji. Nasprotno pa lahko pri prenehanju zdravljenja indukcija CYP3A4 upada najmanj dva tedna.

Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine
Klinično pomembnega izpodrinjanja posameznega zdravila iz beljakovin v plazmi pri sočasni uporabi risperidona z zdravili, ki se močno vežejo na beljakovine, ni.
Pri sočasni uporabi zdravil je treba upoštevati informacije o zdravilu glede presnovne poti in možnosti glede prilagoditve odmerka.

Pediatrična populacija
Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih. Pomembnost izidov teh študij pri pediatrični populaciji ni znana.
Pri otrocih in mladostnikih uporaba risperidona skupaj s psihostimulanti (npr. metilfenidatom) ni vplivala na farmakokinetiko in učinkovitost risperidona.

Primeri
Primeri zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje risperidona in tistih, ki na njegovo delovanje ne vplivajo so opisani spodaj:

Delovanje drugih zdravil na farmakokinetiko risperidona
Protimikrobna zdravila:
- eritromicin, zmeren zaviralec CYP3A4 in P-gp ne spremeni farmakokinetike risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- rifampicin, močen induktor CYP3A4 in P-gp znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Antiholinesteraze:
- donepezil in galantamin, substrata CYP2D6 in CYP3A4 ne kažeta klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Antiepileptiki:
- karbamazepin, močan induktor CYP2D6 in P-gp znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podoben učinek lahko pričakujemo pri fenitoinu in fenobarbitalu, ki inducirajo CYP3A4 jetrne encime kot tudi P-glikoprotein (P-gp).
- topiramat zmerno zmanjša biološko uporabnost risperidona, ne pa njegove aktivne antipsihotične frakcije, zato ta interakcija ni klinično pomembna.

Antimikotiki:
- itrakonazol, močan zaviralec CYP3A4 in P-gp, je pri odmerku 200 mg/dan in odmerku risperidona 2 do 8 mg/dan, zvišal plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije za približno 70 %.
- ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4 in P-gp je pri odmerku 200 mg/dan zvišal plazemske koncentracije risperidona in znižal plazemske koncentracije 9-hidroksi-risperidon.

Antipsihotiki:
- fenotiazini lahko zvišajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Protivirusna zdravila:
- zaviralci proteaze: podatkov iz kliničnih študij ni na voljo. Ritonavir je močen zaviralec CYP3A4 in šibek zaviralec CYP2D6, ritonavir in z ritonavirjem okrepljeni zaviralci proteaze lahko zvišajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta:
- nekateri zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zvišajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov:
- verapamil, zmeren zaviralec CYP3A4 in P-gp zviša plazemsko koncentracijo risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Zdravila z delovanjem na prebavila:
- antagonisti histaminskih receptorjev H_2: cimetidin in ranitidin, oba šibka zaviralca CYP3A4 in CYP2D6, zvišata biološko uporabnost risperidona in mejne koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in triciklični antidepresivi:
- fluoksetin, močan zaviralec CYP2D6, zviša plazemske koncentracije risperidona, manj pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.
- paroksetin, močan zaviralec CYP2D6, zviša plazemske koncentracije risperidona in manj plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije pri odmerkih do 20 mg/dan. Večji odmerki paroksetina lahko zvišajo plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.
- triciklični antidepresivi lahko zvišajo plazemske koncentracije risperidona, ne pa

koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. Amitriptilin ne vpliva na farmakokinetiko risperidona ali njegove aktivne antipsihotične frakcije.

- sertralin, šibek zaviralec CYP2D6 in fluvoksamin, šibek zaviralec CYP3A4, v odmerkih do 100 mg/dan nista povezana s klinično pomembnimi spremembami koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Vendar pa lahko odmerki sertralina ali fluvoksamina, večjih od 100 mg/dan, zvišajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Delovanje risperidona na farmakokinetiko drugih zdravil

Antiepileptiki:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko valproata ali topiramata.

Antipsihotiki:

- aripiprazol, substrat CYP2D6 in CYP3A4: tablete ali injekcije risperidona ne vplivajo na skupno farmakokinetiko aripiprazola in njegovega aktivnega presnovka, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- risperidon nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Litij:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko litija.

Sočasna uporaba risperidona in furosemida

- Glejte poglavje 4.4 glede povečane smrtnosti pri starejših bolnikih z demenco, ki sočasno prejemajo furosemid.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi risperidona v času nosečnosti pri ženskah ni dovolj podatkov. V študijah na živalih risperidon ni bil teratogen, so se pa pokazali ostali vplivi na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.
Novorojenčki žensk, ki so v zadnjem trimesečju nosečnosti jemale antipsihotike (vključno z risperidonom), so izpostavljeni tveganju za pojav neželenih učinkov, kot so ekstrapiramidalni in/ali odtegnitveni simptomi. Ti simptomi se lahko razlikujejo glede resnosti in časa trajanja po porodu. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski ali motnjah hranjenja. Zato je treba novorojenčke skrbno spremljati.
Risperidon naj se zato uporablja med nosečnostjo le, kadar je to nujno potrebno. Če je v času nosečnosti potrebna ukinitev, ne sme biti nenadna.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se risperidon in 9-hidroksi-risperidon izločata v mleko. Dokazano je bilo, da se risperidon in 9-hidroksi-risperidon v manjših količinah izločata tudi v materino mleko pri človeku. Podatkov o neželenih učinkih pri dojenih otrocih ni na voljo. Zato morate pretehtati prednosti dojenja glede na možna tveganja za otroka.

Plodnost

Tako kot druga zdravila, ki so antagonisti dopaminskih receptorjev D2, tudi risperidon zviša koncentracije prolaktina. Hiperprolaktinemija lahko zavre hipotalamični gonadoliberin (GnRH-*Gonadotropin-releasing hormone*) in povzroči zmanjšano izločanje

gonadotropina v hipofizi. To lahko zavira reproduktivno funkcijo tako, da oslabi steroidogenezo spolnih žlez pri moških in ženskih bolnikih.
V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Risperidon ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnega vpliva na živčni sistem in vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svojega odziva na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali najpogosteje (incidenca ≥ 10 %) so parkinsonizem, sedacija/somnolenca, glavobol in nespečnost.

Neželeni učinki za katere je verjetno, da so povezani z odmerkom, so vključevali parkinsonizem in akatizijo.

V nadaljevanju so navedeni vsi neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih iz izkušenj po prihodu risperidona na trg, po pogostnosti določenih pri kliničnih preskušanjih. Pri razvrščanju neželenih učinkov so upoštevali naslednje ocene pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10,000), in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki zdravila glede na organski sistem in pogostnost		
Organski sistem po MedDRA klasifikaciji	**Pogostnost**	**Neželeni učinki zdravila**
Infekcijske in parazitske bolezni	**Pogosti**	pljučnica, gripa, bronhitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis, okužba ušes, okužba urinarnega trakta
	Občasni	virusna okužba, tonzilitis, celulitis, okužba oči, lokalizirana okužba, akarodermatitis, okužba dihal, cistitis, glivična okužba nohtov (onihomikoza)
	Redki	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	**Občasni**	nevtropenija, zmanjšano število belih krvnih celic, anemija, trombocitopenija, zmanjšan hematokrit, povečano število eozinofilcev
	Redki	agranulocitoza[c]

Bolezni imunskega sistema	**Občasni**	preobčutljivost
	Redki	anafilaktična reakcija[c]
Bolezni endokrinega sistema	**Pogosti**	hiperprolaktinemija[a]
	Redki	motnje v izločanju antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu
Presnovne in prehranske motnje	**Pogosti**	povečana telesna masa, povečan apetit, zmanjšan apetit
	Občasni	sladkorna bolezen[b], anoreksija, polidipsija, hiperglikemija, povečana vrednost holesterola v krvi, zmanjšana telesna masa
	Redki	zastrupitev z vodo[c], hipoglikemija, hiperinsulinemija[c], povečana vrednost trigliceridov v krvi
	Zelo redki	diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	**Zelo pogosti**	nespečnost[d]
	Pogosti	depresija, anksioznost, agitacija, motnje spanja
	Občasni	stanje zmedenosti, manija, zmanjšanje spolne sle, živčnost, nočne more
	Redki	katatonija, somnambulizem, s spanjem povezane motnje prehranjevanja, anorgazemija, čustvena otopelost
Bolezni živčevja	**Zelo pogosti**	sedacija/somnolenca, parkinsonizem[d], glavobol
	Pogosti	akatizija[d], omotica, tremor, distonija[d], diskinezija[d]
	Občasni	neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, sinkopa, zmanjšana stopnja zavesti, disartrija, motnje pozornosti, posturalna omotica, motnja ravnotežja, tardivna diskinezija, motnje koordinacije, hipoestezija, disgevzija, možganska ishemija, konvulzije[d], psihomotorična hiperaktivnost, parestezija
	Redki	nevroleptični maligni sindrom, diabetična koma, možgansko-žilna bolezen, tresenje glave
Očesne bolezni	**Pogosti**	zamegljen vid, konjunkitivitis
	Občasni	okularna hiperemija, suhe oči, povečano solzenje, fotofobija
	Redki	motnje gibanja očesa, zavijanje oči, glavkom, kraste na robu vek, sindrom ohlapne šarenice

		(medoperativni)[c]
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	**Občasni**	bolečina v ušesu, tinitus, vrtoglavica
Srčne bolezni	**Pogosti**	tahikardija
	Občasni	atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, nenormalen elektrokardiogram, bradikardija, palpitacije
	Redki	sinusna aritmija
Žilne bolezni	**Pogosti**	hipertenzija
	Občasni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje
	Redki	pljučni embolizem, venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	**Pogosti**	dispneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, faringolaringealna bolečina
	Občasni	hropenje, aspiracijska pljučnica, kongestija pljuč, pljučna bolezen, piskanje v pljučih, kongestija dihalnih poti, disfonija
	Redki	sindrom spalne apneje, hiperventilacija
Bolezni prebavil	**Pogosti**	bruhanje, driska, zaprtje, navzea, bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu, dispepsija, suha usta, zobobol
	Občasni	oteženo požiranje, gastroenteritis, inkontinenca blata, gmota zgoščenega blata (fekalit), flatulenca
	Redki	črevesna zapora, pankreatitis, otekel jezik, vnetje ustnic (heilitis)
	Zelo redki	ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	**Občasni**	povečane vrednosti transaminaz, povečane vrednosti gama-glutamiltransferaze, povečane vrednosti jetrnih encimov
	Redki	zlatenica
Bolezni kože in podkožja	**Pogosti**	izpuščaj, eritem
	Občasni	kožne spremembe, kožne bolezni, srbečica, akne, razbarvanje kože, alopecija, seboroični dermatitis, suha koža, hiperkeratoza, urtikarija, ekcem
	Redki	izpuščaj zaradi zdravil, prhljaj
	Zelo redki	angioedem
	Neznana	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna

		nekroliza[c]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	**Pogosti**	artralgija, bolečine v hrbtu, mišični krči, mišično-skeletna bolečina
	Občasni	povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi, mišična šibkost, bolečine v vratu, otekanje sklepov, nenormalna telesna drža, okorelost sklepov
	Redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	**Pogosti**	inkontinenca urina
	Občasni	retenca urina, disurija, pogosto uriniranje čez dan
Motnje v času nosečnosti, puerperija in neonatalnem obdobju	**Redki**	odtegnitveni sindrom pri novorojenčku[c]
Motnje reprodukcije in dojk	**Občasni**	amenoreja, spolna disfunkcija, erektilna disfunkcija, motnja ejakulacije, galaktoreja, ginekomastija, motnje menstrualnega ciklusa[d], nožnični izcedek, bolečina v dojkah, nelagodje v dojkah
	Redki	priapizem[c], zakasnitev menstruacije, nabreklost dojk, povečanje dojk, izcedek iz dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	**Pogosti**	zvišana telesna temperatura, utrujenost, edem[d], astenija, bolečina v prsnem košu, bolečina
	Občasni	edem obraza, nenormalna hoja, nenormalno počutje, žeja, nelagoden občutek v prsnem košu, mrazenje, povišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, nelagodje
	Redki	hipotermija, znižana telesna temperatura, odtegnitveni sindrom, hladne okončine, zatrdlina[c]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	**Pogosti**	padec
	Občasni	bolečina pri posegu

[a)] Hiperprolaktinemija lahko v nekaterih primerih povzroči ginekomastijo, motnje menstrualnega ciklusa, amenorejo, anovulacijo, galaktorejo, motnje plodnosti, zmanjšan libido, erektilno disfunkcijo.
[b)] V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, so poročali o sladkorni bolezni pri 0,18 % preiskovancev, ki so prejemali risperidon, v primerjavi z 0,11 % v skupini s placebom. Skupna incidenca iz vseh kliničnih preskušanj je bila 0,43 % za vse preiskovance, ki so prejemali risperidon.
[c)] Ni bilo opaženo v kliničnih študijah z risperidonom, vendar opaženo v obdobju trženja risperidona.
[d)] Pojavi se lahko ekstrapiramidna motnja: **parkinsonizem** (čezmerno izločanje sline, togost mišično-skeletnega sistema, parkinsonizem, slinjenje, pojav

okorelosti, bradikinezija, hipokinezija, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, mišična rigidnost, parkinsonska hoja in nenormalen glabelarni refleks, parkinsonski tremor v mirovanju), **akatizija** (akatizija, nemir, hiperkinezija in sindrom nemirnih nog), tremor, **diskinezija** (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetoza, atetoza in mioklonus), distonija.
Distonija vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nehotno krčenje mišic, mišične kontrakcije, blefarospazem, zavijanje oči, paralizo jezika, obrazni krč, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealni krč, plevrototonus, krč jezika in trizem. Omeniti je treba, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora. **Nespečnost** vključuje: težave ob uspavanju (začetna nespečnost), prebujanje ponoči (srednjo nespečnost); **Konvulzije** vključujejo: konvulzije *grand mal*; **Motnje menstruacije** vključujejo: neredne menstruacije, oligomenoreja; **Edemi** vključujejo: generalizirani edem, periferni edem, edem, pri katerem ob pritisku prsta na tkivo nastane vdolbina.

Neželeni učinki, ki so bili zabeleženi pri formulacijah s paliperidonom
Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta profila neželenih učinkov teh spojin (vključujoč oboje, peroralne oblike in oblike za injiciranje) povezana eden z drugim. Dodatno so poleg zgoraj navednih neželenih učinkov, pri uporabi izdelkov s paliperidonom, zabeležili naslednje neželene učinke, zato se lahko pojavijo tudi pri risperidonu.

Srčne bolezni: posturalni ortostatski tahikardni sindrom

Učinki, vezani na celotno skupino zdravil
Kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih so po začetku trženja risperidona zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Drugi kardiološki učinki pri tej skupini zdravil, o katerih so poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšajo interval QT, vključujejo ventrikularno aritmijo, ventrikularno fibrilacijo, ventrikularno tahikardijo, nenadno smrt, srčni zastoj in *torsades de pointes*.
V zvezi z uporabo antipsihotičnih zdravil poročajo o primerih venskega tromboembolizma, vključno s primeri pljučne embolije in primeri globoke venske tromboze z neznano pogostnostjo.

Pridobivanje telesne mase
Z združevanjem podatkov iz 6 do 8 tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanj, so primerjali odstotke odraslih bolnikov s shizofrenijo, ki so prejemali risperidon in placebo, ki so izpolnjevali kriterij povečanja telesne mase to je za ≥ 7% povečanje telesne mase in ugotovili statistično značilno večjo nagnjenost k povečanju telesne mase pri risperidonu (18 %) v primerjavi s placebom (9 %). Z združevanjem podatkov iz 3-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanj pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bil opazovani dogodek - povečanje telesne mase ≥ 7% na koncu preskušanja, primerljivo v skupinah, ki sta prejemali risperidon (2,5 %) in placebo (2,4 %) in je bilo rahlo večje v aktivni kontrolni skupini (3,5 %).

V dolgoročnih študijah pri otrocih in mladostnikih z vedenjskimi motnjami in drugimi razdiralnimi motnjami vedenja, se je po 12 mesecih zdravljenja, telesna masa povprečno povečala za 7,3 kg. Pričakovano povečanje telesne mase pri normalnih otrocih med 5 in 12 letom starosti, je 3 do 5 kg na leto. Od 12-16 leta starosti deklice še vedno pridobivajo 3 do 5 kg na leto, medtem ko fantje pridobivajo približno 5 kg na leto.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov
Neželeni učinki zdravila, o katerih so pogosteje kot pri odraslih bolnikih poročali pri starejših bolnikih z demenco ali pediatričnih bolnikih, so opisani v nadaljevanju:

Starejši bolniki z demenco
Pri starejših bolnikih z demenco so v kliničnih preskušanjih poročali o prehodnem ishemičnem napadu in možgansko-žilnih dogodkih, s pogostnostjo 1,4 % oziroma 1,5 %. Dodatno so se naslednji neželeni učinki pojavljali pri starejših bolnikih z demenco s pogostnostjo ≥ 5 % in vsaj dvakrat večjo pogostnostjo kot pri ostali odrasli populaciji: okužbe urinarnega trakta, periferni edem, letargija in kašelj.

Pediatrična populacija
V splošnem pri otrocih pričakujemo podobne vrste neželenih učinkov, kot so bili opaženi pri odraslih. Naslednji neželeni učinki so bili pri pediatričnih bolnikih (5 do 17 let) poročani s pogostnostjo ≥ 5 % in vsaj dvakrat pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih: somnolenca/sedacija, utrujenost, glavobol, povečan apetit, bruhanje, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, bolečine v trebuhu, omotica, kašelj, zvišana telesna temperatura, tremor, driska, enureza. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in višino ni bil zadostno raziskan (glejte podpoglavje poglavja 4.4 »Pediatrična populacija«).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Na splošno so poročali predvsem o znakih in simptomih, ki so posledica okrepljenih znanih farmakoloških učinkov risperidona. Ti vključujejo zaspanost in sedacijo, tahikardijo, hipotenzijo ter ekstrapiramidne učinke. Pri prevelikem odmerjanju so poročali o podaljšanju intervala QT in konvulzijah. O *torsades de pointes* so poročali v povezavi s prevelikimi odmerki sočasne uporabe risperidona in paroksetina.

V primerih akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več zdravil hkrati.

Obvladovanje
Vzpostavimo in vzdržujemo proste dihalne poti ter zagotovimo primerno oksigenacijo in ventilacijo. Uporaba aktivnega oglja hkrati z odvajalom je smiselna le, če je bilo zdravilo zaužito pred manj kot eno uro. Nemudoma moramo pričeti z nadzorom srčnožilnega sistema, vključno z neprekinjenim snemanjem EKG za ugotavljanje morebitnih aritmij.

Za risperidon ni specifičnega antidota, zato uporabljamo ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps zdravimo z ustreznimi ukrepi kot so dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. Če se pojavijo hudi ekstrapiramidni simptomi, se uporabi antiholinergično zdravilo. Dokler bolnik popolnoma ne okreva, ga moramo skrbno spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antipsihotiki
ATC oznaka: N05AX08

Mehanizem delovanja
Risperidon je selektivni monoaminergični antagonist z edinstvenimi lastnostmi. Ima veliko afiniteto za serotoninske receptorje 5-HT_2 in dopaminske receptorje D_2. Risperidon se veže tudi na adrenergične receptorje $alfa_1$, z manjšo afiniteto na histaminske H_1 in adrenergične receptorje $alfa_2$, medtem ko nima nobene afinitete za holinergične receptorje.

Farmakodinamični učinki
Čeprav je močan antagonist receptorjev D_2 (kar naj bi izboljšalo pozitivne simptome shizofrenije), zavira motorično aktivnost v manjši meri in povzroča manj katalepsije kot klasični antipsihotiki. Uravnoteženo osrednje antagonistično delovanje serotonina in dopamina lahko zmanjša občutljivost za ekstrapiramidne neželene učinke in razširi terapevtsko učinkovitost na negativne in afektivne znake shizofrenije.

Klinična učinkovitost in varnost
Shizofrenija
Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju shizofrenije je bila ugotovljena v štirih študijah, ki so trajale 4 do 8 tednov, v katere je bilo vključenih več kot 2500 bolnikov, ki so ustrezali diagnostičnim kriterijem DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) za shizofrenijo. V 6-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo titracijo risperidona v odmerkih do 10 mg/dan, uporabljenih dvakrat na dan, je bil risperidon po celotnem rezultatu standardizirane kratke psihiatrične ocenjevalne lestvice BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) učinkovitejši od placeba. V 8-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo štiri stalne odmerke risperidona (2, 6 ,10, in 16 mg/dan, uporabljene dvakrat na dan), je bil risperidon v vseh štirih skupinah, ki so prejemale zdravilo, po celotnem rezultatu lestvice za ocenjevanje pozitivnega in negativnega sindroma PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) učinkovitejši od placeba. V 8-tedenskem preskušanju, v katerem so primerjali pet stalnih odmerkov risperidona (1, 4, 8, 12 in 16 mg/dan, uporabljenih dvakrat na dan), je bil risperidon po celotnem rezultatu PANSS lestvice v skupinah, ki so prejemale 4, 8 in 16 mg zdravila na dan, učinkovitejši kot v skupinah, ki so prejemale 1-miligramski odmerek zdravila. V 4-tedenskem preskušanju, nadzorovanem s placebom, v katerem so primerjali dva stalna odmerka risperidona (4 in 8 mg/dan, uporabljena dvakrat na dan), so glede na več kriterijev lestvice PANSS v obeh skupinah zabeležili boljše rezultate kot pri placebni skupini, vključno s skupnimi PANSS in kriteriji odziva (>

20 % znižanje celokupnega rezultata po lestvici PANSS). V dolgoročnem preskušanju so odrasli bolniki, zdravljeni ambulantno, ki so večinoma ustrezali kriterijem DSM-IV za shizofrenijo in ki so bili ob jemanju antipsihotičnega zdravila klinično stabilni najmanj štiri tedne, naključno prejemali risperidon v odmerkih 2 do 8 mg/dan ali haloperidol 1 do 2 leti, v tem obdobju so opazovali pojav ponovitve epizod. Pri bolnikih, ki so prejemali risperidon, so v tem opazovalnem obdobju zabeležili bistveno daljši časovni razmak do ponovitve epizod, v primerjavi s skupino, ki je prejemala haloperidol.

Manične epizode pri bipolarni motnji
Učinkovitost monoterapije z risperidonom pri akutnem zdravljenju maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo I, je bila ugotovljena v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah z monoterapijo pri približno 820 bolnikih z bipolarno motnjo I, glede na kriterije DSM-IV. V teh treh študijah se je risperidon v odmerkih 1 do 6 mg/dan (začetni odmerek 3 mg v dveh študijah in 2 mg v eni študiji) izkazal kot bistveno učinkovitejši od placeba v predhodno določenem primarnem končnem dogodku, tj. spremembi izhodiščnih vrednosti po celokupnem rezultatu Youngove lestvice manije YMRS (*Young Mania Rating Scale*) v tretjem tednu zdravljenja. Rezultati sekundarne učinkovitosti so bili na splošno skladni s primarnimi rezultati. Odstotek bolnikov z upadom celokupnega rezultata po lestvici YMRS v obsegu ≥ 50 % od izhodiščnih vrednosti do končnega opazovanega dogodka po 3 tednih je bil bistveno višji pri risperidonu kot pri placebu. Ena od treh študij je vključevala tudi skupino bolnikov, ki je prejemala haloperidol, ter 9-tedensko dvojno slepo fazo vzdrževalnega zdravljenja. Učinkovitost se je ohranjala ves čas trajanja 9-tedenskega obdobja vzdrževalnega zdravljenja. Sprememba od izhodišča v celokupnem rezultatu YMRS je pokazala neprekinjeno izboljšanje in je bila v 12. tednu primerljiva med risperidonom in haloperidolom.

Učinkovitost zdravljenja akutne manije z risperidonom, dodanim k stabilizatorjem razpoloženja je bila prikazana v eni od dveh 3-tedenskih dvojno slepih študijah, pri približno 300 bolnikih, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem za bipolarno motnjo tipa I. V 3-tedenski študiji je bilo zdravljenje z dodatkom 1 do 6 mg/dan risperidona z začetnim odmerkom 2 mg/dan k litiju ali valproatu uspešnejše kot sama litij ali valproat, glede na vnaprej postavljen primarni cilj, ki je bil sprememba skupne ocene po lestvici YMRS (*Young Mania Rating Scale*) glede na izhodiščno vrednost v 3. tednu. V drugi 3-tedenski študiji 1 do 6 mg/dan risperidona z začetnim odmerkom 2 mg/dan skupaj z litijem, valproatom ali karbamazepinom ni bilo uspešnejše kot sam litij, valproat ali karbamazepin v zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS. Neuspeh te študije je možno pojasniti s povečanjem očistka risperidona in 9-hidroksi-risperidona zaradi karbamazepina, kar je pripeljalo do vrednosti risperidona in 9-hidroksi-risperidona, ki so nižje od terapevtskih. Ko so v post hoc analizi izpustili podatke iz skupine s karbamazepinom, je bil risperidon skupaj z litijem in valproatom uspešnejši pri zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS kot litij ali valproat sama.

Dolgotrajna agresija pri demenci
Učinkovitost risperidona pri zdravljenju vedenjskih in psiholoških simptomov demence (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia* - BPSD), ki vključujejo vedenjske motnje, kot so agresija, agitacija, psihoza, motnje aktivnosti in čustvovanja je bila prikazana v treh dvojno slepih s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 1150 starejših z zmerno do hudo demenco. Ena študija je vključevala nestalne odmerke risperidona 0,5, 1 in 2 mg/dan. Dve študiji s poljubnim odmerkom risperidona sta

vključevali dve skupini z odmerki od 0,5 do 4 mg/dan ter 0,5 do 2 mg/dan. Risperidon je bil statistično značilno boljši in klinično pomembnejši pri zdravljenju agresije, in manj uspešen pri zdravljenju agitacije in psihoze pri starejših bolnikih z demenco (merjeno po BEHAVE-AD (*Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease*) in CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*). Učinek zdravljenja z risperidonom je bil neodvisen od rezultatov kratkega preizkusa spoznavnih sposobnostih (KPSS) (in posledično od stopnje demence); od sedativnih lastnosti risperidona; od prisotnosti ali odsotnosti psihoze in od vrste demence, Alzheimerjeve, vaskularne ali mešane (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija
Vedenjska motnja
Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju razdiralnih motenj vedenja je bila prikazana v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih, pri približno 240 bolnikih starih 5 do 12 let z diagnozo razdiralne motnje vedenja po DSM-IV in podpovprečnimi inteligenčnimi sposobnostmi ali blago do zmerno duševno manjrazvitostjo/težavami pri učenju. V teh dveh študijah je bil risperidon v odmerkih 0,02 do 0,06 mg/kg/dan značilno bolj učinkovit kot placebo glede na vnaprej postavljen primarni cilj: sprememba skupne ocene po lestvici N-CBRF (*Nisonger-Child Behaviour Rating Form*) glede na izhodiščno vrednost v 6. tednu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Risperidon se presnovi do 9-hidroksi-risperidona, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon (glejte *Biotransformacija in izločanje*).

Absorpcija
Po peroralni uporabi se risperidon popolnoma absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 do 2 urah. Absolutna biološka razpoložljivost risperidona po peroralni uporabi je 70 % (CV=25 %). Relativna biološka razpoložljivost risperidona po zaužitju tablete je, v primerjavi z raztopino, 94 % (CV=10 %). Hrana ne vpliva na njegovo absorpcijo, zato se lahko risperidon jemlje ne glede na obroke. Stanje dinamičnega ravnovesja risperidona je pri večini bolnikov doseženo v enem dnevu, 9-hidroksi-risperidona pa v 4 do 5 dneh zdravljenja.

Porazdelitev
Porazdelitev risperidona je hitra. Volumen porazdelitve je 1-2 l/kg. V plazmi se risperidon veže na albumin in na alfa$_1$-kisli glikoprotein. Vezava risperidona na plazemske beljakovine je 90 % , vezava 9-hidroksi-risperidona pa 77 %.

Biotransformacija in izločanje
Risperidon se presnavlja z encimom CYP 2D6 v 9-hidroksi-risperidon, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon. Risperidon skupaj z 9-hidroksi-risperidonom tvori aktivno antipsihotično frakcijo. CYP 2D6 je podvržen genskemu polimorfizmu. Hitri CYP 2D6 metabolizatorji risperidon hitro presnovijo v 9-hidroksi-risperidon, medtem ko ga šibki metabolizatorji CYP 2D6 presnovijo precej počasneje. Čeprav imajo hitri metabolizatorji nižje plazemske koncentracije risperidona in višje plazemske koncentracije 9-hidroksi-risperidona kot počasni metabolizatorji, sta farmakokinetiki kombinacije risperidona in 9-hidroksi-risperidona (tj. aktivna antipsihotična frakcija), po enkratnem in večkratnem odmerjanju primerljivi tako pri hitrih kot počasnih metabolizatorjih CYP 2D6.

Druga presnovna pot risperidona je N-dealkilacija. Študije na humanih jetrnih mikrosomih *in vitro* so pokazale, da risperidon pri klinično ustreznih koncentracijah ne zavira pomembno presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 in CYP 3A5. Teden dni po zaužitju risperidona se 70 % odmerka izloči z urinom, 14 % pa z blatom. Risperidon in 9-hidroksi-risperidon predstavljata 35-45 % peroralnega odmerka v urinu. Preostalo so neaktivni presnovki. Pri psihotičnih bolnikih je razpolovni čas izločanja risperidona po peroralnem vnosu približno 3 ure. Razpolovni čas izločanja 9-hidroksi-risperidona in aktivne antipsihotične frakcije je 24 ur.

Linearnost/nelinearnost
Plazemske koncentracije risperidona so odvisne od odmerka v razponu terapevtskih odmerkov.

Starejši, okvara jeter in ledvic
Študija farmakokinetike s peroralnim risperidonom po enkratnem odmerku je pokazala v povprečju za 43 % višje aktivne plazemske koncentracije antipsihotične frakcije, za 38 % daljši razpolovni čas in za 30 % manjši očistek aktivne antipsihotične frakcije pri starejših. Pri odraslih z zmerno okvaro ledvic je bil očistek aktivne oblike ~48% očistka pri zdravih mladih odraslih osebah. Pri odraslih s hudo okvaro ledvic je bil očistek aktivne oblike ~31% očistka pri zdravih mladih odraslih osebah. Razpolovni čas aktivne oblike je bil 16,7 ur pri mladih odraslih, 24,9 ur pri odraslih z zmerno okvaro ledvic (ali ~1,5-krat daljši kot pri mladih odraslih) in 28,8 ur pri tistih s hudo okvaro ledvic (ali ~1,7-krat daljši kot pri mladih odraslih). Plazemske koncentracije risperidona so bile pri bolnikih z oslabljeno jetrno funkcijo normalne, povprečna prosta frakcija risperidona v plazmi pa se je povečala za približno 37,1 %.
Peroralni očistek in razpolovni čas izločanja risperidona in njegove aktivne oblike pri odraslih z zmerno in hudo okvaro jeter se nista pomembno razlikovala od tistih pri mladih zdravih odraslih osebah.

Pediatrična populacija
Farmakokinetika risperidona, 9-hidroksi-risperidona in aktivne antipsihotične frakcije je podobna pri otrocih in odraslih.

Ostale posebne populacije: Spol, rasa in kadilske navade
Analiza populacijske farmakokinetike ni pokazala pomembnejšega vpliva spola, rase ali kadilskih navad na farmakokinetiko risperidona ali aktivne antipsihotične frakcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah (sub)kronične toksičnosti, na spolno nezrelih podganah in psih je bil prisoten od odmerka odvisen vpliv na spolovila in na mlečne žleze samcev in samic. Ti učinki so bili povezani s zvečanimi serumskimi vrednostmi prolaktina, ki so posledica antagonističnega delovanja risperidona na dopaminske receptorje D_2. Poleg tega so študije na tkivnih kulturah pokazale, da prolaktin lahko spodbudi rast rakavih celic pri raku dojke. Risperidon ni bil teratogen pri podganah in kuncih. V študijah reprodukcije pri podganah z risperidonom so opazili neželene učinke na obnašanje med parjenjem pri starših in na porodno težo in stopnjo preživetja mladičev. Pri podganah je bila intrauterina izpostavljenost risperidonu povezana s kognitivnim primanjkljajem v odrasli

dobi. Tudi drugi antagonisti dopamina so po dajanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj pri mladičih. V študiji toksičnosti risperidona pri mladih podganah, so opazili povečano smrtnost mladičev in zapoznel telesni razvoj. V 40-tedenski študiji pri mladih psih so opazili zapoznelo spolno dozorevanje. Pri odmerkih, ki so bili 3,6-krat višji od največje izpostavljenosti pri mladostnikih (1,5 mg/dan), vpliva na rast dolgih kosti ni bilo. Učinke na rast dolgih kosti in spolno dozorevanje psov so opazili pri odmerkih, ki so bili 15-krat višji od največje izpostavljenosti pri mladostnikih. V številnih različnih testih risperidon ni bil genotoksičen. Pri študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših so opazili povečanje pogostnosti adenomov hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečne žleze (pri obeh vrstah). Ti tumorji so lahko povezani z dolgotrajnejšim antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje D_2 in s hiperprolaktinemijo. Pomembnost najdbe tumorjev pri glodalcih za oceno tveganja pri človeku ni znana. *In vitro* in *in vivo* študije na živalskih modelih kažejo, da veliki odmerki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT, kar povezujejo s teoretičnim povečanjem tveganjem za pojav *torsade de pointes* pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablet:
mikrokristalna celuloza,
premreženi natrijev karmelozat,
laktoza monohidrat,
magnezijev stearat,
koloidni brezvodni silicijev dioksid.

Filmska obloga tablet:
mikrokristalna celuloza,
hipromeloza,
stearinska kislina,
rdeči železov oksid (E172),
titanov dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6 mesecev po prvem odprtju HDPE plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/Aclar/Alu ali PVC/PE/PVDC/Alu pretisni omoti s 6, 20, 30, 50, 60 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.
HDPE plastenke z navojnim pokrovčkom, ki omogoča evidentiranje odprtja, s 100 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih navodil za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/01966/001-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 09. 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 06. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 12. 2023