

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 1 mg risperidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Raztopina je bistra in brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina je indicirano za zdravljenje shizofrenije.

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina je indicirano tudi za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarnih motnjah.

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina je indicirano za kratkotrajno zdravljenje (do 6 tednov) dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, ki se ne odzivajo na ne-farmakološke ukrepe in pri njih obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina je indicirano za kratkotrajno (do 6 tednov) simptomatsko zdravljenje dolgotrajne agresije pri motnjah vedenja pri otrocih, starih najmanj 5 let, in mladostnikih s podpopprečnimi umskimi sposobnostmi ali duševno zaostalostjo, diagnosticirano po DSM IV kriterijih, pri katerih agresivno ali drugo razdiralno vedenje zahteva farmakološko zdravljenje. Farmakološko zdravljenje mora biti del celovitega programa, ki vključuje tudi psihosocialne in izobraževalne ukrepe. Priporočljivo je, da risperidon predpiše specialist nevropediater, pedopsihiater ali zdravnik, ki je dobro seznanjen z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih in mladostnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Shizofrenija

Odrasli

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina se lahko daje enkrat ali dvakrat na dan.

Bolniki naj bi začeli zdravljenje z 2 mg risperidona na dan. Odmerek lahko drugi dan povečamo na 4 mg. Odmerek lahko ostane nespremenjen, ali pa ga po potrebi prilagodimo posameznemu bolniku. Običajni optimalni odmerek je 4 do 6 mg na dan. Pri nekaterih bolnikih je titracijska faza (postopno prilagajanje odmerka) lahko počasnejša in jim zadostuje manjši začetni ter vzdrževalni odmerek.

Odmerki nad 10 mg na dan niso bili učinkovitejši od manjših odmerkov. Večji odmerki lahko povzročijo ekstrapiramidne neželene učinke. Varnost odmerkov, večjih od 16 mg na dan, ni bila preučevana, zato jih ne priporočamo.

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Lahko ga individualno povečujemo po 0,5 mg dvakrat na dan do odmerka 1 do 2 mg dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

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

Manične epizode pri bipolarni motnji

Odrasli

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina se daje enkrat na dan, začetni odmerek je 2 mg risperidona. Če je klinično potrebno, lahko odmerek prilagajamo, vendar le v intervalu, ki ni manjši od 24 ur. Odmerek povečujemo za 1 mg na dan. Risperidon se lahko daje v odmerkih od 1 do 6 mg na dan. Za vsakega bolnika se odmerek prilagodi, da se doseže optimalno stopnjo učinkovitosti in primernosti odmerka. Odmerkov, višjih od 6 mg na dan, pri bolnikih z maničnimi epizodami niso preučevali.

Kot pri vseh simptomatskih zdravljenjih, je treba smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina redno ocenjevati in upravičiti.

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Lahko ga individualno zvišujemo po 0,5 mg dvakrat na dan do odmerka 1 mg do 2 mg dvakrat na dan. Klinične izkušnje pri starejših bolnikih so omejene, zato je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

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

Dolgotrajna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco

Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg dvakrat na dan. Odmerek lahko individualno zvišujemo po 0,25 mg dvakrat dnevno, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek za večino bolnikov je 0,5 mg dvakrat dnevno. Posamezni bolniki lahko potrebujejo odmerke do 1 mg dvakrat dnevno.

Pri dolgotrajno agresivnih bolnikih z Alzheimerjevo demenco se zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ne sme uporabljati več kot 6 tednov. Med zdravljenjem je treba pogosto in redno spremljati bolnike ter ocenjevati korist nadaljevanja zdravljenja.

Vedenjske motnje

Pediatrična populacija v starosti od 5 do 18 let

Pri osebah s telesno maso ≥ 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,5 mg enkrat na dan. Če je potrebno, odmerek individualno prilagajamo po 0,5 mg/dan, vendar ne pogosteje, kot vsak drugi dan. Pri večini bolnikov je optimalni odmerek 1 mg/dan. Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovit že odmerek 0,5 mg/dan, pri drugih pa bo morda potreben odmerek 1,5 mg/dan. Pri osebah s telesno maso < 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan. Če je potrebno, odmerek individualno prilagajamo po 0,25 mg/dan, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Pri večini bolnikov je optimalni odmerek 0,5 mg/dan. Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovit že odmerek 0,25 mg/dan, pri drugih pa bo morda potreben odmerek 0,75 mg/dan.

Kot pri vseh simptomatskih zdravljenjih, je treba smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina redno ocenjevati in upravičiti.

Z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih, mlajših od 5 let, ni dovolj izkušenj, zato uporaba zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ni priporočljiva.

Bolniki z ledvično in jetrno okvaro

Bolniki z ledvično okvaro imajo zmanjšano sposobnost izločanja aktivne antipsihotične frakcije v primerjavi z odraslimi z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z jetrno okvaro imajo zvišano plazemsko koncentracijo proste frakcije risperidona.

Pri bolnikih z ledvično in jetrno okvaro naj bosta začetni in vzdrževalni odmerek, ne glede na indikacijo, zmanjšana na polovico, titriranje odmerka pa naj bo počasnejše.

Pri uporabi zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina v tej skupini bolnikov je potrebna previdnost.

Način uporabe

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina je namenjeno peroralni uporabi. Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina.

Priporočljivo je postopno ukinjanje zdravila. Po nenadni ukinitvi visokih odmerkov antipsihotikov so zelo redko poročali o akutnih odtegnitvenih simptomih, vključno z navzeo, bruhanjem, potenjem in nespečnostjo (glejte poglavje 4.8). Pride lahko do ponovnega pojava psihotičnih simptomov. Poročali so tudi o gibalnih motnjah (kot so akatizija, distonija in diskinezija).

Prehod z drugih antipsihotikov

Kadar je medicinsko utemeljeno, zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina uvajamo ob sočasnem zniževanju predhodnega antipsihotičnega zdravila. Kadar prehajamo iz depo oblike antipsihotika in je odločitev medicinsko utemeljena, začnemo zdravljenje z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina v času naslednje predvidene injekcije. Občasno moramo preveriti, ali je potrebno nadaljevati obstoječe zdravljenje z antiparkinsoniki.

Za navodila za uporabo zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši bolniki z demenco

Povečana umrljivost pri starejših bolnikih z demenco

Pri starejših bolnikih z demenco, ki se zdravijo z atipičnimi antipsihotiki, so v metaanalizi 17 nadzorovanih preskušanj z atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, ugotovili povečano umrljivost v primerjavi s placebom. V s placebom nadzorovanih preskušanjih peroralne uporabe risperidona v tej skupini bolnikov je bila incidenca umrljivosti za bolnike, zdravljeni s tem zdravilom, 4,0 %, pri tistih, ki so prejeli placebo, pa je znašala 3,1 %. Razmerje verjetnosti (95 % interval zaupanja) je bilo 1,21 (0,7; 2,1). Povprečna starost umrlih bolnikov je bila 86 let (razpon 67-100 let).

Podatki iz dveh opazovalnih preskušanj kažejo, da je pri starejših bolnikih z demenco, ki se zdravijo s klasičnimi antipsihotiki, blago povečano tveganje za umrljivost, v primerjavi s tistimi, ki antipsihotikov ne prejema. Jasna ocena natančne opredelitve resnosti tveganja in vzroka za povečano tveganje, zaradi nezadostnih podatkov ni podana. Obseg, v katerem izsledki povečane umrljivosti v opazovalnih preskušanjih lahko prispevajo k oceni antipsihotičnega zdravila, v nasprotju z nekaterimi lastnostmi bolnikov ni jasen.

Sočasna uporaba s furosemidom

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, so pri starejših bolnikih z demenco ugotovili povečano pojavnost smrtnosti pri bolnikih, ki so sočasno jemali furosemid in risperidon (7,3 %, povprečna starost 89 let, razpon 75-97 let) v primerjavi z bolniki, ki so jemali samo risperidon (3,1 %, povprečna starost 84 let, razpon 70-96 let) ali samo furosemid (4,1 %, povprečna starost 80 let, razpon 67-90 let). Povečano smrtnost so ugotovili v dveh od štirih opravljenih kliničnih preskušanj. Sočasna uporaba z drugimi diuretiki (v glavnem s tiazidnimi diuretiki v majhnih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Patofiziološkega mehanizma povečane smrtnosti niso pojasnili, niti niso opazili določenega vzorca v vzrokih smrtnosti. Kljub temu je pred odločitvijo za sočasno uporabo te kombinacije ali sočasnem zdravljenju z drugimi močnimi diuretiki potrebno pretehtati koristi in tveganje zdravljenja. Pri sočasni uporabi risperidona z ostalimi diuretiki niso opazili povečane smrtnosti. Ne glede na način zdravljenja je dehidracija splošni dejavnik tveganja za smrtnost, zato se ji moramo pri zdravljenju starejših bolnikov z demenco izogniti.

Možganskožilni neželeni dogodki (CVAE)

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, so v populaciji bolnikov z demenco, ki so prejeli atipične antipsihotike, ugotovili približno 3-kratno povečanje možganskožilnih neželenih dogodkov. Skupni podatki šestih s placebom nadzorovanih preskušanj pri večinoma starejših bolnikih (> 65 let) z demenco so pokazali, da so se možganskožilni neželeni dogodki (resni in ne-resni, skupaj) pojavili pri 3,3 % (33/1009) bolnikov, zdravljenih z risperidonom, in 1,2 % (8/712) bolnikov, zdravljenih s placebom. Razmerje verjetnosti (95 % interval zaupanja) je bilo 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizem za to povečanje tveganja ni znan. Povečanega tveganja se ne da izključiti pri uporabi drugih antipsihotikov ali populacijah bolnikov. Pri bolnikih s tveganjem za možgansko kap je treba zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina uporabljati previdno.

V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo demenco je bilo tveganje za možganskožilne dogodke pomembno večje pri bolnikih z mešano ali vaskularno demenco. Zato bolnikov z drugimi vrstami demence (razen Alzheimerjeve) ne smemo zdraviti z risperidonom.

Priporočljivo je, da zdravniki pri starejših bolnikih z demenco pretehtajo pričakovane koristi in tveganje zdravljenja z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina, pri čemer morajo upoštevati dejavnike tveganja za možgansko kap pri vsakem bolniku posebej. Bolnike/skrbnike je treba opozoriti, da takoj poročajo o znakih in simptomih možganskožilnih neželenih dogodkov, kot so nenadna slabotnost ali otopelost obraza, rok ali nog in težave z govorom ali vidom. Nemudoma je potrebno oceniti vse možnosti zdravljenja, vključno z ukinitvijo risperidona.

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina se lahko uporablja le za kratkotrajno zdravljenje dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, pri katerih so se ne-farmakološki ukrepi izkazali za delno upešne ali neuspešne in obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Bolnike je potrebno redno ocenjevati, prav tako tudi potrebo po nadaljevanju zdravljenja.

Venska tromboembolija

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venskega tromboembolizma (VTE). Ker so pri bolnikih, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za pojav VTE, je potrebno vse možne dejavnike tveganja za pojav VTE ugotoviti pred in med zdravljenjem z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ter vpeljati ustrezne preventivne ukrepe.

Ortostatska hipotenzija

Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na receptorje alfa se lahko pojavi (ortostatska) hipotenzija, zlasti na začetku zdravljenja. Pri sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivov po prihodu zdravila na trg so opazili klinično pomembno hipotenzijo. Pri bolnikih z znano kardiovaskularno boleznijo (npr. srčno popuščanje, srčni infarkt, motnje prevajanja, dehidracija, hipovolemija ali

cerebrovaskularna bolezen), je treba zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina uporabljati previdno in skladno s priporočili postopoma titrirati odmerek (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi antipsihotikov, vključno z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. V obdobju trženja zdravila so o agranulocitozi poročali zelo redko ($< 1/10.000$ bolnikov).

Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno nizko število levkocitov (WBC) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo je potrebno prve mesece zdravljenja skrbno spremljati. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov, je treba zdravljenje z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ukiniti.

Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav zvišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$) je potrebno zdravljenje z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi (TD/EPS)

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so povezali z nastankom 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 potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotičnimi zdravili.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Pri uporabi antipsihotikov so poročali tudi o pojavu nevroleptičnega malignega sindroma s hipertermijo, rigidnostjo mišic, avtonomno nestabilnostjo, moteno zavestjo in zvišano koncentracijo serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni znaki vključujejo mioglobinurijo (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. V tem primeru prenehamo uporabljati vsa antipsihotična zdravila, tudi zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimimi telesci

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ali z demenco z Lewyjevimimi telesci (DLB) je treba pri predpisovanju antipsihotikov, vključno z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina, pretehtati pričakovane koristi in tveganje zdravljenja, saj se Parkinsonova bolezen lahko ob jemanju risperidona poslabša. Tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in povečane občutljivosti za antipsihotična zdravila je pri obeh skupinah bolnikov večje; ti bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Povečana občutljivost za antipsihotična zdravila se poleg ekstrapiramidnih znakov lahko kaže kot zmedenost, otopelost, negotovost pri hoji s pogostimi padci.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem z risperidonom so zelo redko poročali o hiperglikemiji, pojavu sladkorne bolezni ali poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. V nekaterih primerih, so pred pojavom zgornjih težav poročali o predhodnem povečanju telesne mase, ki je lahko faktor tveganja. Zelo redko so poročali o povezavi s ketoacidozo in redko o povezavi z diabetično komo. Priporočeno je ustrezno klinično spremljanje bolnika, skladno s smernicami za zdravljenje z antipsihotičnimi zdravili. Pri bolnikih, ki se zdravijo z atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, je potrebno spremljati simptome morebitnega pojava hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost), pri bolnikih s sladkorno boleznijo pa je potrebno redno spremljanje zaradi možnega poslabšanja nadzora vrednosti glukoze v krvi.

Povečanje telesne mase

Pri jemanju risperidona so poročali o znatnem povečanju telesne mase. Telesno maso je zato potrebno redno nadzorovati.

Hiperprolaktinemija

Na podlagi preskušanj tkivnih kultur sklepajo, da prolaktin lahko vzpodbuja celično rast v človeških tumorjih dojke. Kljub temu, da v kliničnih in epidemioloških preskušanjih še niso dokazali jasne povezave z dajanjem antipsihotikov, je potrebna previdnost pri bolnicah z relevantno anamnezo. Pri bolnikih s predhodno obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih z verjetnimi, od prolaktina odvisnimi tumorji je pri uporabi zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina potrebna previdnost.

Podaljšanje QT intervala

O podaljšanju QT intervala so zelo redko poročali po prihodu zdravila na trg. Kot pri drugih antipsihotikih, tudi pri risperidonu potrebna previdnost, če se predpisuje bolnikom z znano kardiovaskularno boleznijo, bolnikom s prirojenim sindromom podaljšanega QT intervala, bradikardijo ali neravnovesjem elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), kar lahko poveča tveganje za aritmogeni učinek in v kombinaciji z zdravili, ki podaljšujejo QT interval.

Epileptični napadi

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli epileptične napade (krče) ali ostala stanja, ki lahko znižujejo prag vzdražnosti za epileptične napade.

Priapizem

Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na adrenergične receptorje alfa se lahko pojavi priapizem.

Urnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo, da v telesu motijo sposobnost zniževanja telesne temperature. Kadar se zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina predpisuje bolnikom s stanji, ki lahko prispevajo k povišanju telesne temperature, npr. intenzivna telesna vadba, izpostavljenost močni toploti, sočasno zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili ali dehidracija, je potrebna posebna previdnost.

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah z risperidonom so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali stanj, kot so obstrukcija črevesja, Reyev sindrom in možganski tumorji.

Okvara ledvic in jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo zmanjšano sposobnost izločanja aktivne antipsihotične frakcije v primerjavi z odraslimi z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvaro jeter imajo zvišano plazemsko koncentracijo proste frakcije risperidona (glejte poglavje 4.2).

Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim delovanjem na receptorje alfa-1a, vključno z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mreže opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS).

IFIS lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po njej. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim delovanjem na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1a pred operacijo sive mreže niso ugotovili in jih je potrebno pretehtati glede tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Pred predpisovanjem risperidona otrokom ali mladostnikom z vedenjskimi motnjami je treba opraviti celotno oceno fizičnih in socialnih vzrokov agresivnega vedenja, kot so bolečine ali neprimerne zahteve okolja.

Zaradi možnih posledic na sposobnost učenja je treba pri tej populaciji skrbno spremljati sedativni učinek risperidona. Vpliv sedacije na pozornost pri otrocih in mladostnikih lahko zmanjšamo s časovno prerazporeditvijo jemanja risperidona.

Risperidon je bil povezan s povečanjem povprečne telesne mase in indeksom telesne mase (ITM). Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo določiti bolnikovo telesno maso in jo med samim zdravljenjem redno nadzorovati. V dolgoročni, odprti, razširjeni študiji so bile razlike v telesni višini znotraj pričakovanih norm, ustreznih za starost. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in telesno višino ni bil zadostno preučen.

Zaradi možnega vpliva podaljšane prolaktinemije na rast in spolno dozorevanje pri otrocih in mladostnikih je potrebno redno klinično preverjanje endokrinološkega statusa, vključno z meritvami višine, teže, spolnega zorenja, spremljanje menstruacije in drugih možnih učinkov, povezanih s prolaktinom.

Med zdravljenjem z risperidonom je potrebno tudi redno preverjanje bolnikov glede ekstrapiramidnih in ostalih gibalnih motenj.

Za posebna navodila za odmerjenje pri otrocih in mladostnikih glejte poglavje 4.2.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Enako kot pri ostalih antipsihotikih je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravil, ki podaljšujejo QT interval, npr. antiaritmiki skupine Ia (kinidin, dizopiramid, prokainamid) in antiaritmiki skupine III (amiodaron, sotalol), triciklični antidepresivi (amitriptilin), tetraciklični antidepresivi (maprotilin), nekateri antihistaminiki, drugi antipsihotiki, nekatera zdravila za zdravljenje malarije (kinin in meflokin) in zdravila, ki povzročajo motnje v ravnovesju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), bradikardijo ali zdravila, ki zavirajo presnovo risperidona v jetrih. Ta seznam je indikativen in ne vsebuje vseh zdravil.

Možnost vpliva zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina na delovanje drugih zdravil

Zaradi povečanega tveganja za pojav sedacije je treba risperidon v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednji živčni sistem, vključno z alkoholom, opioidi, antihistaminiki in benzodiazepini, uporabljati previdno.

Risperidon lahko zavira učinek levodope in drugih dopaminskih agonistov. Če je ta kombinacija potrebna, posebno v končnem stadiju Parkinsonove bolezni, je treba predpisati najnižji učinkoviti odmerek vsakega zdravila.

Pri sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivov v obdobju po prihodu zdravila na trg so opazili klinično pomembno hipotenzijo.

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ne vpliva na farmakokinetične parametre litija, valproata, digoksina ali topiramata.

Možnost vpliva drugih zdravil na delovanje zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina

Ugotovili so, da karbamazepin znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podoben učinek lahko pričakujemo pri rifampicinu, fenitoinu in fenobarbitalu, ki inducirajo jetrni encim CYP 3A4 in tudi P-glikoprotein (P-gp). Preden začnemo uporabljati ali ukinemo karbamazepin ali druge induktorje jetrnega encima CYP 3A4/P-glikoproteina, je treba odmerek zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ponovno oceniti.

Fluoksetin in paroksetin, zaviralca CYP 2D6, zvišata koncentracijo risperidona v plazmi, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije. Verjetno tudi ostali zaviralci CYP 2D6, kot je kinidin, na podoben način vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. Preden začnemo uporabljati

ali ukinemo fluoksetin ali paroksetin, je treba odmerek zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ponovno oceniti.

Verapamil, zaviralec CYP 3A4 in P-gp, zviša koncentracijo risperidona v plazmi.

Galantamin in donepezil ne kažeta klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko risperidona in aktivne antipsihotične frakcije.

Fenotiazini, triciklični antidepresivi in nekateri zaviralci beta lahko zvišajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. Amitriptilin ne vpliva na farmakokinetiko risperidona ali aktivne antipsihotične frakcije. Cimetidin in ranitidin povečata biološko uporabnost risperidona, vendar je povečanje biološke uporabnosti aktivne antipsihotične frakcije zanemarljivo. Eritromicin, zaviralec CYP 3A4, ne vpliva na farmakokinetiko risperidona in aktivne antipsihotične frakcije.

Pri otrocih in mladostnikih uporaba risperidona skupaj s psihostimulanti (npr. metilfenidatom) ni vplivala na farmakokinetiko in učinkovitost risperidona.

Glejte poglavje 4.4 glede povečane smrtnosti pri starejših bolnikih z demenco ob sočasni uporabi furosevida.

Sočasna uporaba peroralnih oblik zdravila Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina s paliperidonom ni priporočljiva, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona, zato lahko pri sočasni uporabi obeh pride do aditivne izpostavljenosti aktivni antipsihotični frakciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi risperidona pri nosečih ženskah ni zadostnih podatkov. V preskušanjih na živalih risperidon ni bil teratogen, opazili pa so druge vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina naj se med nosečnostjo uporablja le, če je nujno potrebno. Če je v času nosečnosti potrebna ukinitve, ta ne sme biti nenadna.

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina) lahko po porodu pride do pojavnosti neželenih učinkov, ki vključujejo ekstrapiramidne in/ali odtegnitvene simptome in se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje. Poročali so o vznemirjenosti, hipertoniji, hipotoniji, tresenju, zaspanosti, dihalni stiski ali motnjah hranjenja. Zato je potrebno novorojenčke skrbno spremljati.

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni zares nujno. Če je v času nosečnosti potrebna ukinitve zdravljenja, le-ta ne sme biti nenadna.

Dojenje

Preskušanja na živalih so pokazala, 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 možno tveganje za otroka.

Plodnost

Tako kot drugi antagonisti 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 s stroji

Zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi možnega vpliva na živčni sistem in vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo vozil ali upravljajo strojev, dokler se ne ugotovi njihove občutljivosti na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (pogostnost $\geq 10\%$), so: parkinsonizem, glavobol in nespečnost.

Navedeni so vsi neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja. Uporabljajo se naslednji izrazi in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost	
Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Pogosti</i>	pljučnica, gripa, bronhitis, okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil, sinusitis, ušesne okužbe
<i>Občasni</i>	virusne infekcije, tonzilitis, celulitis lokalizirana okužba, vnetje srednjega ušesa, lokalizirana okužba, akarodermatitis, okužba dihal, cistitis, onihomikoza
<i>Redki</i>	kronično vnetje srednjega ušesa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Občasni</i>	nevtropenija, zmanjšanje števila belih krvnih celic, anemija, trombocitopenija, zmanjšan hematokrit, povečano število eozinofilcev
<i>Redki</i>	agranulocitoza ^c
Bolezni imunskega sistema	
<i>Občasni</i>	preobčutljivost
<i>Redki</i>	preobčutljivost za zdravilno učinkovino, anafilaktična reakcija ^c
Bolezni endokrinega sistema	
<i>Pogosti</i>	hiperprolaktinemija ^a
<i>Redki</i>	motnje izločanja antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Pogosti</i>	zvečanje telesne mase, povečan apetit, zmanjšan apetit
<i>Občasni</i>	sladkorna bolezen ^c , anoreksija, polidipsija, hiperglikemija, zvišana koncentracija holesterola v krvi
<i>Redki</i>	zastrupitev z vodo ^c , hipoglikemija, hiperinsulinemija, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi
<i>Zelo redki</i>	diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	
<i>Zelo pogosti</i>	nespečnost ^d
<i>Pogosti</i>	anksioznost, agitacija, motnje spanja, depresija
<i>Občasni</i>	stanje zmedenosti, manija, zmanjšan libido, apatičnost, živčnost
<i>Redki</i>	anorgazmija, otopelost
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti</i>	parkinsonizem ^d , glavobol, sedacija/somnolenca
<i>Pogosti</i>	akatzija ^d , omotica, tremor, distonija, letargija, diskinezija ^d
<i>Občasni</i>	cerebralna ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, sinkopa, zožena

	zavest, možganskožilni dogodki, prehodni ishemični napad, disartrijska, motnje pozornosti, hipersomnija, posturalna omotica, motnje ravnotežja, tardivna diskinezija, motnje govora, motnje v koordinaciji, hipoestezijska, disgevzijska, konvulzije ^d , psihomotorična hiperaktivnost
<i>Redki</i>	nevroleptični maligni sindrom, diabetična koma, cerebrovaskularne motnje, cerebralna ishemija, motnje gibanja, tresenje glave
Očesne bolezni	
<i>Pogosti</i>	zamegljen vid, konjunktivitis
<i>Občasni</i>	hiperemija očesa, izcedek iz očesa, otekanje oči, suho oko, povečano solzenje, fotofobija
<i>Redki</i>	zmanjšana ostrina vida, zavijanje oči, glavkom, motnja premikanja oči, kraste na robovih vek, sindrom ohlapne šarenice (medoperativni) ^e
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Občasni</i>	bolečine v ušesu, tinitus, vrtoglavica
Srčne bolezni	
<i>Pogosti</i>	tahikardija
<i>Občasni</i>	atrioventrikularni blok, kračni blok, atrijska fibrilacija, bradikardija, palpitacije, motnje prevajanja, podaljšanje intervala QT, nenormalen elektrokardiogram
Žilne bolezni	
<i>Pogosti</i>	hipertenzija
<i>Občasni</i>	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje
<i>Redki</i>	pljučna embolija, venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Pogosti</i>	dispneja, epistaksa, kašelj, kongestija nosne sluznice, faringolaringealna bolečina
<i>Občasni</i>	zasoplost, aspiracijska pljučnica, pljučna kongestija, respiratorne motnje, piskanje v pljučih, kongestija dihal
<i>Redki</i>	sindrom apneje v spanju, hiperventilacija
Bolezni prebavil	
<i>Pogosti</i>	bruhanje, driska, zaprtje, navzea, bolečine v trebuhu, dispepsija, suha usta, nelagodje v želodcu, zobobol
<i>Občasni</i>	disfagija, gastritis, inkontinenca blata, fekalom, gastroenteritis, flatulenca
<i>Redki</i>	zapora črevesja, pankreatitis, oteklost ustnice, vnetje ustnice, oteklost jezika
<i>Zelo redki</i>	ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Občasni</i>	zvišana koncentracija transaminaz, zvišana koncentracija gama glutamiltransferaz, zvišana koncentracija jetrnih encimov
<i>Redki</i>	zlatenica
Bolezni kože in podkožja	
<i>Pogosti</i>	izpuščaj, eritem
<i>Občasni</i>	razjede na koži, bolezni kože, pruritus, akne, obarvanje kože, alopecija, seboroičen dermatitis, suha koža, ekcem, hiperkeratoza, urtikarija
<i>Redki</i>	prhljaj, medikamentozni izpuščaj
<i>Zelo redki</i>	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Pogosti</i>	artralgijska, bolečine v hrbtu, mišični krči, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
<i>Občasni</i>	zvišana koncentracija kreatinin fosfokinaze, šibkost mišic, mialgija, bolečina v vratu, otekanje sklepov, nenormalna telesna drža, okorelost sklepov,

	mišičnoskeletne bolečine prsnega koša
<i>Redki</i>	rabdomioliza
Bolezni sečil	
<i>Pogosti</i>	enureza, urinarna inkontinenca
<i>Občasni</i>	Urinarna retenca, disurija, polakiurija
Nosečnost, puerperij in perinatalna stanja	
<i>Redki</i>	Odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih ^c
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>Občasni</i>	amenoreja, spolna disfunkcija, motnje erekcije in ejakulacije, galaktoreja, ginekomastija, motnje menstrualnega ciklusa, izcedek iz nožnice, bolečina v dojkah, nelagodje v dojkah
<i>Redki</i>	priapizem ^c , zapoznela menstruacija, zamašitev mlečnih vodov, povečanje dojk, izcedek iz dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Pogosti</i>	Pireksija, utrujenost, edem, astenija, bolečine v prsih, bolečina
<i>Občasni</i>	edem obraza, povišana telesna temperatura, nenormalna hoja, nenormalno počutje, nelagodje, gripi podobna bolezen, žeja, nelagodje v prsih, mrzlica
<i>Redki</i>	hipotermija, odtegnitveni sindrom, hladne okončine, znižana telesna temperatura, induracija ^c
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
<i>Pogosti</i>	padci
<i>Občasni</i>	bolečina po posegu

^a Hiperprolaktinemija lahko v nekaterih primerih vodi do ginekomastije, motenj menstruacije, amenoreje in galaktoreje.

^b V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so o pojavu sladkorne bolezni poročali pri 0,18 % bolnikov, ki so prejeli risperidon, v primerjavi z 0,11 % v skupini, ki je prejela placebo. Celokupna pojavnost pri vseh bolnikih, ki so prejeli risperidon v vseh kliničnih preskušanjih je bila 0,43 %.

^c Neželeni učinki, ki se niso pojavili v kliničnih preskušanjih z risperidonom, pojavili pa so se v obdobju trženja z risperidonom.

^d Lahko se pojavijo ekstrapiramidne motnje: **parkinsonizem** (povečano izločanje slin, mišičnoskeletna togost, parkinsonizem, slinjenje, okorelost po tipu zobatega kolesa, bradikinezija, hipokinezija, otrplost obraza, mišična napetost, akinezija, okorelost vratu, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni glabelarni refleksi), akatizija (akatizija, nemirnost, hiperkinezija in sindrom nemirnih nog), tremor, diskinezija (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetoza, atetoza, in mioklonus), distonija.

Distonija vključuje distonijo, mišične krče, hipertonijo, okorelost vratu, nehotene mišične kontrakcije, mišične kontrakcije, blefarospazem, zavijanje oči, paralizo jezika, obrazni krč, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealni spazem, plevrotonus, spazem jezika in trizmus. Tremor vključuje tremor in parkinsonski tremor v mirovanju. Naveden je širši nabor simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Nespečnost vključuje težave ob uspavanju, prebujanje ponoči.

Konvulzije vključujejo konvulzije tipa grand mal.

Motnje menstrualnega cikla vključujejo neredne menstruacije, oligomenorejo.

Edem vključuje generaliziran edem, periferni edem, testasti edem.

Neželeni učinki poročani z različnimi oblikami paliperidona

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injekcije) odvisna eden od drugega. Dodatno k zgoraj navedenim neželenim učinkom, so naslednje neželene učinke poročali pri uporabi paliperidona, zato se lahko pojavijo tudi pri uporabi risperidona.

Srčne bolezni:

Neznana pogostnost: ortostatski posturalni tahikardni sindrom

Anafilaktična reakcija

V izkušnjah v obdobju trženja so v redkih primerih poročali o anafilaktični reakciji po injiciranju risperidona pri bolnikih, ki so predhodno dobro prenašali peroralno obliko risperidona.

Učinki pri celotni skupini zdravil

Kot pri ostalih antipsihotikih so po prihodu zdravila na trg ob uporabi risperidona zelo redko poročali o primerih podaljšanja QT intervala. Ostali vplivi na srce te skupine zdravil, o katerih so poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšujejo QT interval, so ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, nenadna smrt, srčni zastoj in *torsades de pointes*.

Povečanje telesne mase

V 12-tedenskem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju, se je ob koncu preskušanja telesna masa preiskovancev povečala $\geq 7\%$; 9% v skupini, ki je jemala zdravilo Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina in 6% v skupini, ki je jemala placebo.

V 1-letni neslepi (open label) študiji z zdravilom Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina, so bile spremembe telesne mase bolnikov znotraj intervala $\pm 7\%$ glede na izhodiščne vrednosti; pri 25% bolnikov pa se je telesna masa povišala za $\geq 7\%$.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Neželeni učinki, ki so se pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavljali pri starejših bolnikih z demenco ali pediatričnih bolnikih, so opisani spodaj:

Starejši bolniki z demenco

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

Pediatrični bolniki

Na splošno so pričakovani neželeni učinki pri otrocih podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih.

O naslednjih neželenih učinkih so pri pediatričnih bolnikih (5 do 17 let) poročali s pogostnostjo $\geq 5\%$ in vsaj dvakrat večjo pogostnostjo kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih: somnolenca/sedacija, utrujenost, glavobol, povečan apetit, bruhanje, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, bolečine v trebuhu, omotica, kašelj, povišana telesna temperatura, tremor, driska, enureza.

Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in višino še ni bil raziskan v zadostni meri (glejte poglavje 4.4).

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Interna klinika, Center za zastrupitve,
Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana,
Faks: + 386 (0)1 434 76 46,
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno so znaki in simptomi prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, posledica povečanja znanih farmakoloških učinkov risperidona. Ti vključujejo dremavost in sedacijo, tahikardijo, hipotenzijo in ekstrapiramidne simptome. Pri prevelikem odmerjanju so opazili podaljšanje QT intervala in konvulzije. O *torsades de pointes* so poročali v povezavi s prevelikimi odmerki pri sočasni uporabi risperidona in paroksetina.

V primeru akutnega prevelikega odmerka je treba pomisliti še na druga prisotna zdravila.

Zdravljenje

Potrebno je vzpostaviti in vzdrževati proste dihalne poti ter zagotoviti primerno oksigenacijo in ventilacijo. Če je od zaužitja zdravila minila manj kot ena ura, priporočamo izpiranje želodca (po intubaciji, če je bolnik brez zavesti) ter uporabo aktivnega oglja in odvajal. Takoj je potrebno uvesti kardiovaskularni nadzor. Da odkrijemo morebitne aritmije, moramo stalno nadzorovati EKG.

Za risperidon ni specifičnega antidota, zato uporabljamo ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps zdravimo s primernimi ukrepi, kot je dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. V primeru hudih ekstrapiramidnih znakov uporabimo antiholinergična zdravila. Do ozdravitve moramo bolnika pozorno stalno opazovati in spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antipsihotiki, Oznaka ATC: N 05A X 08

Mehanizem delovanja

Risperidon je selektiven monoaminergičen antagonist z edinstvenimi lastnostmi. Ima veliko afiniteto za serotoninske receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Risperidon se veže tudi na adrenergične receptorje alfa₁ in z manjšo afiniteto na histaminske H₁ in adrenergične receptorje alfa₂. Risperidon nima afinitete za vezavo na holinergične receptorje. Čeprav je močan D₂ antagonist, kar verjetno povzroča izboljšanje pozitivnih znakov shizofrenije, zavira motorično aktivnost v manjši meri in povzroča manj katepsije kot klasični nevroleptiki. Uravnoteženo centralno antagonistično delovanje serotonina in dopamina lahko zmanjša občutljivost za ekstrapiramidne neželene učinke in razširi terapevtsko učinkovitost na negativne in afektivne znake shizofrenije

Farmakodinamični učinki

Shizofrenija

Učinkovitost kratkoročnega zdravljenja shizofrenije z risperidonom so ocenili v štirih preskušanjih, ki so trajala 4 do 8 tednov in vključevala 2.500 bolnikov, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem za shizofrenijo. V 6-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključeval titriranje risperidona do odmerkov 10 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka, se je risperidon izkazal za učinkovitejšega v primerjavi s placebom glede na skupno oceno na lestvici BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). V 8-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, kjer so risperidon dajali v štirih fiksnih odmerkih (2, 6, 10 in 16 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka), se je risperidon v vseh štirih odmerkih glede skupne ocene na lestvici PANSS (Positive and negative Syndrome Scale) izkazal za učinkovitejšega v primerjavi s placebom. V 8-tedenskem preskušanju primerjave odmerkov, kjer so risperidon dajali v petih fiksnih odmerkih (1, 4, 8, 12 in 16 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka), so

bili rezultati v skupinah, ki so prejemale odmerke 4, 8 in 16 mg/dan boljši v skupni oceni PANSS v primerjavi s skupino, ki je prejela 1 mg risperidona. V 4-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju primerjave odmerkov, kjer so risperidon dajali v dveh fiksnih odmerkih (4 in 8 mg/dan), so bili rezultati v obeh skupinah, ki sta prejemali risperidon boljši v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo v več meritvah PANSS, vključno s skupno oceno PANSS in stopnjo odziva (>20 % zmanjšanje skupne ocene po lestvici PANSS). V dolgoročnem preskušanju so opazovali ponoven pojav simptomov shizofrenije, pri ambulantno zdravljenih odraslih, ki so pretežno ustrezali DSM-IV kriterijem za shizofrenijo in so bili klinično stabilni vsaj 4 tedne. Naljučno so bili razdeljeni v skupini, ki sta 1 do 2 leti prejeli 2 do 8 mg/dan risperidona ali haloperidol. Pri bolnikih, ki so prejeli risperidon, je bil čas do ponovnega pojava simptomov shizofrenije v tem časovnem obdobju daljši kot pri tistih, ki so prejeli haloperidol.

Manične epizode pri bipolarni motnji

Učinkovitost risperidona v monoterapiji pri akutnem zdravljenju maničnih epizod, ki so povezane z bipolarno motnjo tipa I, so ocenjevali v treh dvojno-slepih, s placebom nadzorovanih preskušanih monoterapije, pri približno 820 bolnikih z bipolarno motnjo tipa I, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem. V vseh treh preskušanih je bil risperidon v odmerkih 1 do 6 mg/dan (začetni odmerek v dveh študijah je bil 3 mg, v eni pa 2 mg) v primerjavi s placebom značilno učinkovitejši glede vnaprej postavljenega primarnega cilja, to je sprememba skupne ocene glede na izhodiščno vrednost na lestvici YMRS (Young Mania Rating Scale) v 3. tednu zdravljenja. Sekundarni rezultati učinkovitosti so bili večinoma skladni s primarnimi. Odstotek bolnikov z $\geq 50\%$ zmanjšanjem skupne ocene po lestvici YMRS v 3. tednu, glede na izhodiščno vrednost, je bil pri risperidonu značilno višji kot pri placebu. Ena izmed treh preskušanj je vključevala skupino s haloperidolom in 9-tedensko dvojno slepo vzdrževalno fazo. Sprememba skupne ocene po YMRS glede na izhodiščno vrednost je kazala na stalno izboljševanje in je bila ob 12. tednu primerljiva med risperidonom in haloperidolom.

Učinkovitost zdravljenja akutne manije z risperidonom, dodanim zdravljenju s stabilizatorjem razpoloženja, je bila prikazana v eni od dveh 3-tedenskih dvojno slepih preskušanih, pri približno 300 bolnikih, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem za bipolarno motnjo tipa I. V enem 3-tedenskem preskušanju je bilo zdravljenje z dodatkom 1 do 6 mg/dan risperidona z začetnim odmerkom 2 mg/dan skupaj z litijem ali valproatom uspešnejše kot sama litij ali valproat, glede na vnaprej postavljen primarni cilj, ki je bil sprememba skupne ocene glede na izhodiščno vrednost na lestvici YMRS (Young Mania Rating Scale) v 3. tednu. V drugem 3-tedenskem preskušanju pa zdravljenje z 1 do 6 mg/dan risperidona, z začetnim odmerkom 2 mg/dan, skupaj z litijem, valproatom ali karbamazepinom v zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS ni bilo uspešnejše kot zdravljenje s samim litijem, valproatom ali karbamazepinom. Možen razlog za neuspeh tega preskušanja je povečan očistek 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 sam litij ali valproat.

Dolgotrajna agresija pri bolnikih z demenco

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 preskušanih pri 1.150 starejših bolnikih z zmerno do hudo demenco. Eno preskuhanje je vključevalo fiksne odmerke risperidona 0,5, 1 in 2 mg/dan. Dve preskušani s fleksibilnimi odmerki risperidona sta vključevali 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, manj uspešen pa pri zdravljenju agitacije in psihoze pri starejših bolnikih z demenco (merjeno po lestvicah BEHAVE-AD [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] in CMAI [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). Učinek zdravljenja z risperidonom je bil neodvisen od rezultatov kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti (MMSE – Mini-Mental State Examination) (in posledično od stopnje demence), od sedativnih lastnosti risperidona, od prisotnosti ali odsotnosti psihoze ter od vrste demence - Alzheimerjeve, vaskularne ali mešane (glejte tudi poglavje 4.4).

Vedenjske motnje

Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju razdiralnih motenj vedenja je bila prikazana v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih, pri približno 240 bolnikih, starih od 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 preskušanjih je bil risperidon v odmerkih 0,02 do 0,06 mg/kg/dan značilno bolj učinkovit kot placebo glede vnaprej postavljenega primarnega cilja študije, t.j. spremembe skupne ocene glede na izhodiščno vrednost na lestvici N-CBRF (Nisonger-Child Behaviour Rating Form) v 6. tednu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Risperidon Mylan 1 mg/ml peroralna raztopina je bioekvivalentna filmsko obloženim tabletam risperidona. Risperidon se presnavlja v 9-hidroksi-risperidon, ki ima podobne farmakološke lastnosti kot risperidon (glejte *Biotrasformacija in eliminacija*).

Absorpcija

Risperidon se po peroralni uporabi popolnoma absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi v 1 do 2 urah. Absolutna peroralna biološka uporabnost risperidona je 70 % (CV=25 %). Relativna peroralna biološka uporabnost tablet risperidona je 94 % (CV=10 %) v primerjavi z raztopino. Hrana ne vpliva na absorpcijo, zato se risperidon lahko jemlje ne glede na obroke. Pri številnih bolnikih je stanje dinamičnega ravnovesja risperidona dosežemo v enem dnevu, 9-hidroksi-risperidona pa v 4 do 5 dneh.

Distribucija

Risperidon se hitro porazdeli. Volumen porazdelitve je 1-2 l/kg. V plazmi se risperidon veže na albumin in kisli glikoprotein α_1 . Na plazemske beljakovine se veže 90 % risperidona in 77 % 9-hidroksi-risperidona.

Biotrasformacija in eliminacija

Encim CYP 2D6 presnovi risperidon 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. Ljudje z dobro presnovo preko CYP 2D6 hitro pretvorijo risperidon v 9-hidroksi-risperidon, medtem ko ga ljudje s slabo presnovo preko CYP 2D6 pretvorijo veliko počasneje. Čeprav imajo ljudje z boljšo presnovo nižje koncentracije risperidona in višje koncentracije 9-hidroksi-risperidona kot tisti s slabšo presnovo, je skupna farmakokinetika risperidona in 9-hidroksi-risperidona (to je aktivna antipsihotična frakcija) po enkratnem ali večkratnem odmerku pri obojih podobna.

Risperidon se presnavlja tudi z N-dealkilacijo. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter pa so pokazale, da risperidon, v terapevtskih koncentracijah bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoenzimi citokroma P450, vključno s CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 in CYP 3A5. En teden po peroralni uporabi risperidona se 70 % odmerka izloči z urinom, 14 % pa z blatom. Risperidon in 9-hidroksi-risperidon predstavljata 35-45 % peroralnega odmerka v urinu. Ostalo so neaktivni presnovki. Po peroralni uporabi pri psihotičnih bolnikih se risperidon izloča z razpolovnim časom okoli 3 ure. Razpolovni čas izločanja 9-hidroksi-risperidona in aktivne antipsihotične frakcije je 24 ur.

Linearnost

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

Starejši, bolniki z jetrno in ledvično okvaro

Študija po enkratnem odmerku je pokazala v povprečju za 43 % večje aktivne plazemske koncentracije antipsihotične frakcije, 38 % daljši razpolovni čas in za 30 % zmanjšan očistek aktivne antipsihotične frakcije pri starejših ljudeh. Pri bolnikih z ledvično insuficienco so v povprečju opazili 60 % višje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije in 60 % zmanjšanje očistka aktivne antipsihotične frakcije. Pri bolnikih z jetrno insuficienco so bile plazemske koncentracije normalne, srednje plazemske koncentracije prostega risperidona pa so bile zvišane za 35 %.

Pediatrični bolniki

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

Spol, rasa, kajenje

Analiza populacijske farmakokinetike ni pokazala vplivov spola, rase ali kajenja na farmakokinetiko risperidona ali aktivne antipsihotične frakcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V preskušanjih (sub)kronične toksičnosti, kjer so odmerjanje začeli na spolno nezrelih podganah in psih, je bil prisoten od odmerka odvisen vpliv na spolovila samcev in samic ter na mlečne žleze. Ti učinki so bili povezani s zvišanimi serumskimi vrednostmi prolaktina, ki so posledica antagonističnega delovanja risperidona na dopaminske receptorje D₂. Poleg tega so preskušanja na tkivnih kulturah pokazala, da prolaktin lahko spodbudi rast rakavih celic pri raku dojke. Risperidon ni bil teratogen pri podganah in kuncih. V preskušanjih 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 študijah toksičnosti mladih podgan, so poročali o zakasnjem telesnem razvoju in povišani smrtnosti mladičev. V 40-tedenskem preskušanju, so pri mladih psih poročali o zakasneli spolni zrelosti. Na osnovi AUC pri 3,6-kratnem maksimalnem odmerku, kateremu so bili izpostavljeni mladostniki (1,5 mg/dan), rast dolgih kosti ni bila prizadeta; učinke na dolge kosti in spolno dozorevanje pa so opazili pri 15-kratnem maksimalnem odmerku pri mladostnikih. V številnih različnih testih risperidon ni bil genotoksičen. Pri preskušanjih peroralne kancerogenosti risperidona 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 D₂ in s hiperprolaktinemijo. Pomembnost najdbe tumorjev pri glodalcih za oceno tveganja pri človeku pa ni znana. *In vitro* in *in vivo* preskušanja na živalskih modelih kažejo, da veliki odmerki lahko povzročijo podaljšanje QT intervala, kar povezujejo s teoretičnim povečanjem tveganja za pojav *torsade de pointes* pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vinska kislina (E334),
benzojska kislina (E210),
razredčena klorovodikova kislina za uravnavanje pH,
prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju: 4 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Zdravila ne hranite v hladilniku ali zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina


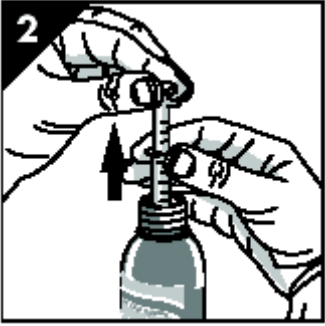
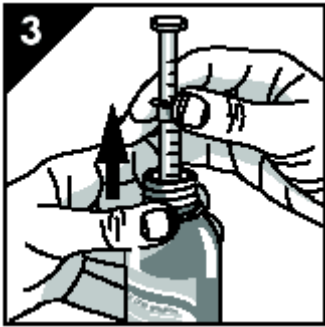
Vrsta vsebnika: stekleničke iz rjavega stekla tipa III z za otroke varno plastično zaporko iz PP/LDPE, ki omogoča evidentiranje odprtja, in brisalcem za pipeto.

Vsebina: stekleničke po 30 ml, 60 ml, 100 ml in 120 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

V pakiranju je priložena tudi pipeta oz. odmerna brizga (s polistirenskim batom, tulcem iz LDPE in batom), umerjena v miligramih in ustreznih mililitrih. Najmanjši volumen je 0,25 ml, največji pa 4 ml. Priloženo je tudi držalo pipete, t.j. zaščitni tulec iz LDPE.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

<p>Slika 1: Steklenička ima za otroke varno zaporko in se odpira na naslednji način:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plastično navojno zaporko potisnite navzdol in jo zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca. - Odstranite odvitno zaporko. 	
<p>Slika 2: Odmerno brizgo vstavite v stekleničko. Medtem, ko držite spodnji obroč, potegnite zgornji obroč navzgor do oznake, ki ustreza številu mililitrov ali miligramov, ki jih želite odmeriti.</p>	
<p>Slika 3: Držite spodnji obroč in izvlecite celo odmerno brizgo iz stekleničke.</p> <p>Izpraznite odmerno brizgo v katerokoli brezalkoholno pijačo, razen čaja, tako da potisnete zgornji obroč navzdol.</p> <p>Zaprte stekleničko. Pipeto sperite z vodo.</p>	

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/01360/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 03.03.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 01.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.10.2014