

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Risperdal Consta 25 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Risperdal Consta 37,5 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Risperdal Consta 50 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 25 mg risperidona.

Ena viala vsebuje 37,5 mg risperidona.

Ena viala vsebuje 50 mg risperidona.

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 12,5 mg risperidona.

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 18,75 mg risperidona.

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 25 mg risperidona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 3 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

viala s praškom

bel do belkast prosto tekoč prašek

napolnjena injekcijska brizga z vehiklom za rekonstitucijo

bistra, brezbarvna vodna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Risperdal Consta je indicirano za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije pri bolnikih, trenutno stabiliziranih s peroralnimi antipsihotiki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Začetni odmerek

Za večino bolnikov je priporočeni začetni odmerek 25 mg intramuskularno vsaka dva tedna. Za bolnike, ki že dva tedna ali več jemljejo stalni odmerek risperidona v peroralni obliki, pa je predlagana naslednja shema zamenjave zdravila. Bolniki, ki jemljejo 4 mg ali manj risperidona v peroralni obliki, bi morali prejeti 25 mg zdravila Risperdal Consta, pri bolnikih, ki jemljejo večje odmerke risperidona v peroralni obliki, pa je treba razmisliti o uporabi večjih odmerkov (37,5 mg) zdravila Risperdal Consta.

Pri bolnikih, ki trenutno ne jemljejo risperidona v peroralni obliki, je treba pred izbiro začetnega intramuskularnega odmerka razmisliti o predhodnem peroralnem dajanju risperidona. Priporočeni začetni odmerek zdravila Risperdal Consta je 25 mg vsaka dva tedna. Pri bolnikih, ki jemljejo večje odmerke antipsihotikov v peroralni obliki, je treba razmisliti o uporabi večjih odmerkov (37,5 mg) zdravila Risperdal Consta.

V prvih treh tednih po prvem injiciranju zdravila Risperdal Consta je treba poskrbeti, da bolniki dodatno jemljejo ustrezen antipsihotik, risperidon v peroralni obliki ali antipsihotik, ki so ga jemali predhodno (glejte poglavje 5.2).

Pri akutnem poslabšanju shizofrenije se zdravila Risperdal Consta v tritedenskem obdobju do nastopa učinka po prvem injiciranju ne sme uporabljati, brez zagotovitve primerne odmerka risperidona v peroralni obliki ali predhodno uporabljenega antipsihotika.

Vzdrževalni odmerek

Za večino bolnikov je priporočeni odmerek 25 mg intramuskularno vsaka dva tedna. Nekaterim bolnikom lahko koristijo večji odmerki 37,5 mg ali 50 mg. Odmerka se ne sme povečevati pogosteje kot vsake 4 tedne. Pričakovani učinek zdravila na bolnikov klinični status se bo pokazal šele tri tedne po prvem injiciranju večjega odmerka. V kliničnih preskušanjih niso opazili nobenega dodatnega učinka pri uporabi 75 mg odmerka. Ni priporočljivo uporabljati odmerkov, večjih od 50 mg vsaka dva tedna.

Starejši

Odmerkov ni treba prilagajati. Priporočeni odmerek je 25 mg, intramuskularno, vsaka dva tedna. Če bolniki trenutno ne jemljejo peroralne oblike risperidona, je priporočeni odmerek zdravila Risperdal Consta 25 mg vsaka dva tedna. Za bolnike, ki že dva tedna ali več jemljejo stalni odmerek peroralne oblike risperidona, pa je predlagana naslednja shema zamenjave zdravila. Bolniki, ki jemljejo 4 mg ali manj peroralne oblike risperidona, bi morali prejeti 25 mg zdravila Risperdal Consta, pri bolnikih, ki jemljejo večje odmerke peroralnih oblik risperidona, pa je treba razmisliti o uporabi večjih odmerkov (37,5 mg) zdravila Risperdal Consta.

V obdobju prvih treh tednov, po prvem injiciranju zdravila Risperdal Consta, je treba zagotoviti nadomestilo z ustreznim antipsihotikom (glejte poglavje 5.2). Klinični podatki o uporabi zdravila Risperdal Consta pri starejših ljudeh so omejeni. Pri starejših se mora zdravilo Risperdal Consta uporabljati previdno.

Okvara ledvic in jeter

Zdravila Risperdal Consta niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic in jeter.

V primeru, da je bolnike z okvaro ledvic ali jeter treba zdraviti z zdravilom Risperdal Consta, je priporočljivo, da v prvem tednu jemljejo 0,5 mg risperidona v peroralni obliki dvakrat dnevno. V drugem tednu zdravljenja lahko dobivajo 1 mg dvakrat dnevno ali pa 2 mg enkrat dnevno. Če bolniki peroralni odmerek, ki ni manjši od 2 mg dnevno, dobro prenašajo, se jim lahko vsaka dva tedna injicira 25 mg zdravila Risperdal Consta.

V obdobju prvih treh tednov po prvem injiciranju zdravila Risperdal Consta je treba zagotoviti nadomestilo z ustreznim antipsihotikom (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Risperdal Consta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Risperdal Consta je treba dajati vsaka dva tedna z globoko intramuskularno injekcijo v deltoidno ali glutealno mišico, pri čemer uporabimo ustrezno varnostno iglo. Pri deltoidni aplikaciji injiciramo izmenično v levo in desno roko z 1-inčno (2,54 cm) iglo. Pri glutealni aplikaciji injiciramo izmenično v levo in desno zadnjično mišico z 2-inčno (5,08 cm) iglo. Zdravila ne dajemo intravensko (glejte poglavji 4.4 in poglavje 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, 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

Bolnike, ki še niso bili zdravljeni z risperidonom, moramo pred prvim injiciranjem zdravila Risperdal Consta najprej nekaj dni zdraviti z risperidonom v peroralni obliki, da ocenimo kako ga prenašajo (glejte poglavje 4.2).

Starejši z demenco

Zdravilo Risperdal Consta ni bilo preskušano pri starejših bolnikih z demenco, zato ni indicirano za uporabo pri tej skupini bolnikov. Zdravilo Risperdal Consta ni indicirano za zdravljenje vedenjskih motenj povezanih z demenco.

Povečana smrtnost pri starejših z demenco

V meta-analizi 17 nadzorovanih preskušanj atipičnih antipsihotikov, vključno z zdravilom Risperdal, je bila pri starejših bolnikih z demenco, ki so se zdravili z atipičnimi antipsihotiki, smrtnost povečana, v primerjavi s placebom. V kliničnih preskušanjih nadzorovanih s placebom, je bila smrtnost pri tej populaciji 4,0 % pri bolnikih zdravljenih s peroralno obliko zdravila Risperdal, v primerjavi s 3,1 % v skupini, ki je prejela placebo. Razmerje verjetnosti (95 % interval zaupanja) je bilo 1,21 (0,7; 2,1). Povprečna starost (območje) umrlih bolnikov je bila 86 let (območje 67-100). Podatki iz dveh velikih opazovalnih preskušanj so pokazali, da je tveganje za smrt pri starejših bolnikih z demenco, ki so se zdravili s klasičnimi antipsihotiki, prav tako malo povečano, v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli 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 kliničnih preskušanjih nadzorovanih s placebom pri starejših bolnikih z demenco, so ugotovili povečano pojavnost smrtnosti pri bolnikih, ki so sočasno jemali furosemid in risperidon (7,3 %, povprečna starost 89 let, območje 75-97 let) v primerjavi z bolniki, ki so jemali samo risperidon (3,1 %, povprečna starost

84 let, območje 70-96 let) ali samo furosemid (4,1 %, povprečna starost 80 let, interval 67-90 let). Povečano smrtnost pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s furosemidom in risperidonom, so ugotovili v dveh od opravljenih štirih kliničnih preskušanj. Sočasna uporaba risperidona z drugimi diuretiki (v glavnem s tiazidnimi diuretiki v majhnih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Nobenega patofiziološkega mehanizma, niti vzorca o vzrokih smrtnosti, niso opazili. 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.

Cerebrovaskularni neželeni dogodki

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri populaciji bolnikov z demenco, so pri nekaterih antipsihotikih opazili približno 3-kratno povečanje tveganja za pojav cerebrovaskularnih neželenih učinkov. Skupni podatki šestih, s placebom nadzorovanih študij zdravila Risperdal pri večinoma starejših bolnikih (> 65 let) z demenco so pokazali, da so se cerebrovaskularni neželeni dogodki (resni in neresni, skupaj) pojavili pri 3,3 % (33/1.009) 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 pri drugih populacijah bolnikov. Pri bolnikih s tveganjem za kap, je treba zdravilo Risperdal Consta uporabljati previdno.

Ortostatska hipotenzija

Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na alfa receptorje se lahko pojavi (ortostatska) hipotenzija, še zlasti na začetku zdravljenja. Pri sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivov v obdobju 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), se mora risperidon uporabljati previdno. Če klinično pomembna ortostatska hipotenzija ne izgine, je pred nadaljnjim zdravljenjem z zdravilom Risperdal Consta potrebno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi antipsihotikov, vključno z zdravilom Risperdal Consta, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet 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 Risperdal Consta 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 Risperdal Consta 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 uporabe vseh antipsihotikov.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (metilfenidat) in risperidon je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Priporočljiva je postopna ukinitvev zdravljenja s stimulanse (glejte poglavje 4.5).

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 je treba prenehati uporabljati vsa antipsihotična zdravila, tudi zdravilo Risperdal Consta.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevim telesci

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ali z demenco z Lewyjevim telesci (DLB) je treba pri predpisovanju antipsihotikov, vključno z zdravilom Risperdal Consta, pretehtati pričakovane koristi in tveganje 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, posturalna nestabilnost s pogostimi padci.

Preobčutljivostne reakcije

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Risperdal Consta je treba ugotoviti, ali bolnik dobro prenaša peroralni risperidon. V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Če se pojavijo preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Risperdal Consta prekiniti, in uvesti klinično primerne splošne podporne ukrepe, bolnike pa skrbno spremljati dokler znaki in simptomi ne izzvenijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem z zdravilom Risperdal Consta 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, o diabetični komi pa redko. Skladno z antipsihotičnimi smernicami se priporoča ustrezno klinično spremljanje. Pri bolnikih, ki prejemajo atipične antipsihotike, vključno z zdravilom Risperdal Consta, je treba 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 zdravila Risperdal Consta so poročali o značilnemu povečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je pogost neželeni učinek pri zdravljenju z zdravilom Risperdal Consta. 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 vzpodbuja celično rast v človeških tumorjih dojke. Kljub temu, da v kliničnih in epidemioloških študijah še niso dokazali jasne povezave z dajanjem antipsihotikov, je potrebna previdnost pri bolnikih z relevantno zgodovino bolezni. Pri bolnikih s predhodno obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih z verjetnimi, od prolaktina odvisnimi tumorji je pri uporabi zdravila Risperdal Consta potrebna previdnost.

Podaljšanje intervala QT

O podaljšanju intervala QT so v obdobju trženja zdravila zelo redko poročali. Kot pri drugih antipsihotikih, tudi pri risperidonu velja previdnost, če se predpisuje bolnikom z znano kardiovaskularno boleznijo, bolnikom s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi, bolnikom z bradikardijo ali neravnovesjem elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), saj lahko poveča tveganje za aritmični efekt in, če se predpisuje v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT.

Epileptični napadi

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Risperdal Consta 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 zdravila Risperdal Consta na alfa receptorje se lahko pojavi priapizem.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotiki lahko v telesu motijo sposobnost zniževanja telesne temperature. Kadar se zdravilo Risperdal Consta predpisuje bolnikom s stanji, ki lahko prispevajo k zvišanju telesne temperature npr. intenzivna telesna vadba, izpostavljenost ekstremni toploti, sočasno zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili ali dehidracija, je potrebna posebna previdnost.

Venski tromboembolizem

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o pojavu venskega tromboembolizma (VTE). Ker imajo bolniki, ki prejemajo antipsihotike, pogosto tudi druge dejavnike tveganja za VTE, je pred in med zdravljenjem z zdravilom Risperdal Consta treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in uvesti preventivne ukrepe.

Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, vključno z zdravilom Risperdal Consta (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 operaciji. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1 pred operacijo sive mreže niso ugotovili in jih je treba pretehtati glede na tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

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

Peroralne oblike zdravila Risperdal so preskušali pri bolnikih z ledvično in jetrno okvaro, zdravila Risperdal Consta pa ne. Pri tej skupini bolnikov je potrebno zdravilo Risperdal Consta uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Dajanje zdravila

Potrebna je previdnost, da ne pride do nenamernega injiciranja zdravila Risperdal Consta v krvno žilo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja zdravila Risperdal Consta z drugimi zdravili niso ocenili sistematično. Podatki o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili v tem poglavju temeljijo na študijah medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli s peroralnimi oblikami zdravila Risperdal.

Interakcije povezane s farmakodinamiko

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Kot pri ostalih antipsihotikih, je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravil, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki (kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, 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 zdravil, ki zavirajo presnovo risperidona v jetrih. Ta seznam je indikativen in ne vsebuje vseh zdravil.

Zdravila, ki delujejo na osrednji živčni sistem in alkohol

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.

Levodopa in dopaminski agonisti

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

Zdravila s hipotenzivnim učinkom

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

Psihostimulansi

Kombinirana uporaba psihostimulansov (metilfenidata) in risperidona lahko ob spremembi enega ali obeh zdravil povzroči ekstrapiramidne simptome (glejte poglavje 4.4).

Interakcije povezane s farmakokinetiko

Risperidon se presnavlja pretežno s CYP2D6 in v manjši meri s CYP3A4. Risperidon in njegov aktivni presnovek 9-hidroksirisperidon 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 farmakokinetiko aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Močni zaviralci CYP2D6

Sočasna uporaba zdravila Risperdal Consta z močnimi zaviralci CYP2D6 lahko zviša plazemsko koncentracijo risperidona, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije. Večji odmerki močnih zaviralcev CYP2D6 lahko zvišajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona (kot je paroksetin, glejte spodaj). Pričakovati je, da tudi ostali zaviralci CYP2D6, kot je kinidin, na podoben način vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. Preden sočasno uvedemo ali ukinitvi paroksetin, kinidin ali drug močen zaviralec CYP2D6 (še posebej) v velikih odmerkih, je treba odmerek zdravila Risperdal Consta ponovno oceniti.

Zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp

Sočasna uporaba zdravila Risperdal Consta z močnimi zaviralci 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 zdravila Risperdal Consta ponovno oceniti.

Induktorji CYP3A4 in/ali P-gp

Sočasna uporaba zdravila Risperdal Consta z močnimi induktorji 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 zdravila Risperdal Consta ponovno oceniti. Učinek CYP3A4 induktorjev je odvisen od časa. Maksimalni učinek dosežejo najmanj dva tedna po uvedbi. 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 zdravila Risperdal Consta z zdravili, ki se močno vežejo na beljakovine, ni. Pri sočasni uporabi teh zdravil je treba upoštevati metabolične poti in možnost prilagajanja odmerjanja.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Pomembnost izidov teh študij pri pediatrični populaciji ni znana.

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, močan 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 CYP3A4 in P-gp, znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podoben učinek lahko pričakujemo pri fenitoinu in fenobarbitalu, ki tudi inducirata CYP3A4 jetrne encime kot tudi P-glikoprotein.
- topiramat zmerno zmanjša biorazpoložljivost risperidona, ne pa njegove antipsihotične frakcije, zato ta interakcija verjetno 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-hidroksirisperidona.

Antipsihotiki:

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

Protivirusna zdravila:

- zaviralci proteaze: podatkov iz kliničnih študij ni na voljo. A glede na to, da je ritonavir močan zaviralec CYP3A4 in šibek zaviralec CYP2D6, ritonavir in z ritonavirjem okrepljeni zaviralci proteaze, potencialno 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 zaviralec P-gp, zviša plazemsko koncentracijo risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Zdravila z delovanjem na prebavila:

- antagonisti histaminskih receptorjev H₂: cimetidin in ranitidin, šibka zaviralca CYP3A4 in CYP2D6, zvišata biorazpoložljivost risperidona in mejno 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 pa 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, večji 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 ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Litij:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko litija.

Sočasna uporaba risperidona in furosemda

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi risperidona pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. V študijah na živalih risperidon ni bil teratogen, opazili pa so ostale vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Risperdal Consta), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Zdravila Risperdal Consta ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno.

Dojenje

Raziskave na živalih so pokazale, da se risperidon in 9-hidroksirisperidon izločata v mleko. Dokazano je bilo, da se risperidon in 9-hidroksirisperidon 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 zdravilo Risperdal Consta 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 bolnikih obeh spolov.

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Risperdal Consta ima 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 bolnikom svetovati, da ne vozijo vozil ali upravljajo strojev, dokler se ne ugotovi njihove občutljivosti na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki (pogostnost $\geq 1/10$) so bili: nespečnost, tesnoba, glavobol, okužbe zgornjih dihal, parkinsonizem in depresija.

Med neželene učinke zdravila, ki so bili odvisni od odmerka, sta vključena tudi parkinsonizem in akatizija.

V obdobju trženja so poročali o resnih reakcijah na mestu injiciranja, vključno z nekrozo, abscesom, celulitisom, razjedo, hematomom, cisto in vozličiči. Pogostnost teh reakcij ni znana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V posameznih primerih je bil potreben kirurški poseg.

Vsi neželeni učinki z risperidonom iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila so navedeni po pogostnosti, ocenjeni v kliničnih preskušanjih z zdravilom Risperdal Consta. Uporabljajo se naslednji izrazi in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razdelitev po organskih sistemih	Neželeni učinki					
	Pogostnost					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	pljučnica, bronhitis, sinuzitis, okužba sečil, gripa	okužba dihal, cistitis, okužba ušesa, okužba očesa, tonzilitis, onihomikoza, celulitis lokalizirana okužba, virusna okužba, akarodermatitis, podkožni absces			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	zmanjšanje števila belih krvnih celic, trombocitopenija, zmanjšan hematokrit,	agranulocitoza ^c , nevtropenija, zvečanje števila eozinofilcev		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	anafilaktična reakcija ^c		
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ^a	prisotnost glukoze v urinu	motnje v izločanju antidiuretičnega hormona		
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, povečana telesna masa, zvečan tek, zmanjšana telesna masa, zmanjšan tek	sladkorna bolezen ^b , anoreksija, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi, zvišana koncentracija holesterola v krvi	zastropitev z vodo ^c , hipoglikemija, hiperinsulinemija ^c , polidipsija	diabetična ketoacidoza	
Psihiatrične motnje	nespečnost ^d , depresija, anksioznost	motnje spanja, agitacija, zmanjšan libido	manija, stanje zmedenosti, anorgazmija, živčnost, nočne more	katatonija, somnambulizem, s spanjem povezane motnje hranjenja, otopenost		
Bolezni živčevja	parkinsonizem ^d , glavobol	sedacija/somnolenca, akatizija ^d , distonija ^d , omotica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, možganska ishemija, izguba zavesti, , konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrija, disgevizija, hipestezija, parestezija	nevroleptični maligni sindrom, možgansko-žilne motnje, neodzivnost na dražljaje, zmanjšana stopnja zavesti, diabetična koma, tresenje glave		

Očesne bolezni		zamegljen vid	konjunktivitis, suhe oči, povečano solzenje, očesna hiperemija	okluzija mrežnične arterije, glavkom, motnja premikanja oči, obračanje oči, fotofobija, kraste na robovih vek, sindrom ohlapne šarenice (medoperativni) ^c		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica, tinitus, bolečina v ušesu			
Srčne bolezni		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitanje	sinusna aritmija		
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija	ortostatska hipotenzija	pljučna embolija, venska tromboza, zardevanje		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, faringolaringealna bolečina, kašelj, kongestija nosne sluznice	hiperventilacija, pljučna kongestija, piskanje, epistaksa	sindrom apneje v spanju, aspiracijska pljučnica, kongestija dihal, sopenje, disfonija, bolezn dihal		
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtje, gastroenteritis driska, dispepsija, suha usta, zobobol	inkontinenca blata, disfagija, flatulenca	pankreatitis, zapora tankega črevesja, otečen jezik, fekalom, heilitis	ileus	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	pruritus, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, razbarvanje kože, akne, seboroični dermatitis	medikamentozni izpuščaj, urtikarija, hipekeratoza, prhljaj, bolezn kože, lezije na koži	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza ^c
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči, mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgiya	zvišanje koncentracije kreatin fosfokinaze v krvi, togost sklepov, otekanje sklepov, šibkost mišic, bolečina v vratu	rabdomioliza, nenormalna telesna drža		
Bolezni sečil		inkontinenca urina	polakiurija, retenca urina, disurija			
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku ^c		
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija, amenoreja, galaktoreja	motnje ejakulacije, zapoznela menstruacija, motnje menstrualnega ciklusa ^d , ginekomastija, spolna disfunkcija, bolečina v dojkah, nelagodje v dojkah, izcedek iz nožnice	priapizem ^c , zamašitev mlečnih vodov, povečanje dojk, izcedek iz dojk		

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edem ^d , pireksija, bolečina v prsih, astenija, utrujenost, bolečina, reakcija na mestu injiciranja	edem obraza, mrazenje, zvišana telesna temperatura, nenormalna drža, žeja, nelagodje v prsih, splošno slabo počutje, nenormalno počutje, induracija ^c	hipotermija, znižana telesna temperatura, hladne okončine, sindrom odtegnitve zdravila, neugodje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana koncentracija transaminaz, zvišana koncentracija gama glutamiltransferaz	zvišanje jetrnih encimov	zlatenica		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padci	bolečina po posegu			

^a Hiperprolaktinemija lahko v nekaterih primerih vodi do ginekomastije, menstrualnih motenj, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, motenj plodnosti, zmanjšane libida, motenj erekcije.

^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 zdravilom Risperdal Consta, pojavili pa so se v obdobju trženja z risperidonom.

^d Lahko se pojavijo ekstrapiramidne motnje: **parkinsonizem** (povečano izločanje slin, muskuloskeletna togost, parkinsonizem, slinjenje, okorelost po tipu zobatega kolesa, bradikinezija, hipokinezija, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni glabelarni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju), **akatzija** (akatzija, vznemirjenost, hiperkinezija in sindrom nemirnih nog), tremor, **diskinezija** (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetozna, atetozna in mioklonus), distonija. **Distonija** vključuje distonijo, hipertonijo, okorel vrat, nenamerne mišične kontrakcije, mišično kontrakturo, blefarospazem, zavijanje oči, paraliza jezika, obrazni krč, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealni spazem, plevrototonus, spazem jezika in trizmus. Naveden je širši nabor simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora. **Nespečnost** vključuje težave ob usnavanju, prebujanje ponoči. **Konvulzije** vključujejo konvulzije tipa grand mal. **Motnje menstruacijskega 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 naslednji neželeni učinek poročali pri uporabi paliperidona, zato se lahko pojavi tudi pri uporabi zdravila Risperdal Consta.

Srčne bolezni

ortostatski posturalni tahikardni sindrom

Anafilaktična reakcija

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije po injekciji zdravila Risperdal Consta (glejte poglavje 4.4).

Učinki pri skupini zdravil

Kot pri ostalih antipsihotikih so tudi v obdobju trženja risperidona zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Ostali vplivi na srce, o katerih so poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšujejo interval QT so, ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, nenadna smrt, srčni zastoj in Torsades de pointes.

Venski tromboembolizem

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o pojavu venskega trombembolizma (neznana pogostnost), vključno s primeri pljučnega embolizma in globoke venske tromboze.

Pridobivanje telesne mase

V 12-tedenskem, dvojno-slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju se je telesna masa 9 % bolnikom, ki so bili zdravljeni z zdravilom Risperdal Consta in 6 % bolnikom, ki so prejeli placebo, ob koncu preskušanja povečala za ≥ 7 %. V enoletni, odprti študiji z zdravilom Risperdal Consta, so bila nihanja telesne mase ± 7 % od začetne vrednosti; 25 % bolnikom se je telesna masa povečala za ≥ 7 %.

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

Ker je verjetnost za prekomerni odmerek pri parenteralni uporabi manjša kot pri peroralni, navajamo ugotovitve, ki veljajo za peroralno uporabo.

Simptomi

Znaki in simptomi, o katerih so poročali, so bili v glavnem posledica potenciranja že znanih farmakoloških učinkov risperidona. Ti vključujejo zaspanost in sedacijo, tahikardijo in hipotenzijo ter ekstrapiramidne simptome. Pri prevelikem odmerjanju so poročali o podaljšanju intervala QT in konvulzijah. O torsades de pointes so poročali v povezavi s prevelikimi odmerki kombinacije peroralnega risperidona in paroksetina.

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

Zdravljenje

Vzpostavimo in vzdržujemo proste dihalne poti ter zagotovimo primerno oksigenacijo in ventilacijo. Od vsega začetka moramo nadzorovati kardiovaskularni sistem (monitoring). Da odkrijemo morebitne aritmije, moramo stalno nadzorovati EKG.

Za zdravilo Risperdal ni specifičnega antidota, zato moramo uvesti ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps moramo zdraviti s primernimi ukrepi, kot so intravenske tekočine in/ali simpatikomimetiki. V primeru hudih ekstrapiramidnih simptomov moramo dati antiholinergična zdravila. Do ozdravitve moramo bolnika stalno opazovati in nadzorovati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antipsihotiki; oznaka ATC: N05AX08.

Mehanizem delovanja

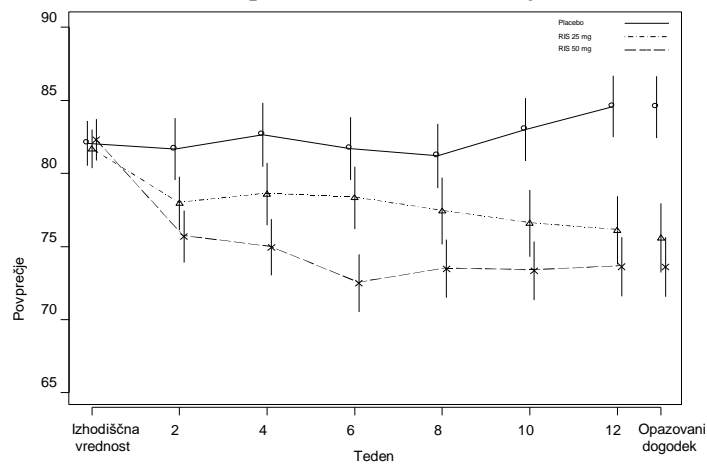
Risperidon je selektiven monoaminergičen antagonist z edinstvenimi značilnostmi. Ima veliko afiniteto za serotoninske receptorje 5-HT₂ in dopaminske D₂ receptorje. Risperidon se veže tudi na α_1 -adrenergične receptorje in z manjšo afiniteto na histaminske H₁ in α_2 -adrenergične receptorje. Risperidon nima afinitete za holinergične receptorje. Čeprav je risperidon močan D₂ antagonist, za katerega velja, da izboljšuje pozitivne simptome shizofrenije, zavira motorično aktivnost v manjši meri in povzroča manj katalepsije kot klasični antipsihotiki. Uravnotežen osrednji antagonizem serotonina in dopamina lahko zmanjša občutljivost za ekstrapiramidne neželene učinke in razširi terapevtsko učinkovitost na negativne in afektivne simptome shizofrenije.

Klinična učinkovitost

V 12-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, v katerem so sodelovali hospitalizirani in ambulantni odrasli bolniki s simptomi psihotične motnje (shizofrenija/shizoafektivna motnja), ki so ustrezali kriterijem DSM-IV za shizofrenijo, so dokazali učinkovitost zdravila Risperdal Consta (25 mg in 50 mg) pri obvladovanju manifestacij psihotičnih obolenj.

12-tedensko primerjalno preskušanje, v katerem so sodelovali stabilni bolniki s shizofrenijo, pa je pokazalo, da je zdravilo Risperdal Consta enako učinkovito kot peroralne tablete. Dolgotrajno varnost in učinkovitost (50 tednov) zdravila Risperdal Consta so ugotavljali v odprtem preskušanju, v katerem so sodelovali stabilni hospitalizirani in ambulantni bolniki s psihozo, ki so ustrezali kriterijem DSM-IV za shizofrenijo oz. shizoafektivne motnje. Učinkovitost zdravila Risperdal Consta se ni zmanjšala po daljšem obdobju (Slika 1).

Slika 1. Povprečje v celotnem rezultatu PANSS (Positive and negative Syndrome Scale) v času (LOCF-Last Observation Carried Forward) pri bolnikih s shizofrenijo.



5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija risperidona iz zdravila Risperdal Consta je popolna.

Profil sproščanja kaže, da se po enkratnem intramuskularnem injiciranju zdravila Risperdal Consta sprva sprosti majhna količina risperidona (< 1 % celotnega odmerka), nato pa sledi tritedensko obdobje, ko se

zdravilo ne sprošča. Po intramuskularnem injiciranju se glavno sproščanje risperidona začne šele po treh tednih, traja 4-6 tednov, s sedmim tednom pa upade. Zato morajo bolniki v prvih treh tednih zdravljenja z zdravilom Risperdal Consta sočasno jemati še dodatna peroralna antipsihotična zdravila (glejte poglavje 4.2).

Nespremenjene vzdrževalne terapevtske plazemske koncentracije so posledica kombinacije profila sproščanja in režima odmerjanja (intramuskularna injekcija, vsaka dva tedna). Terapevtske koncentracije se v plazmi ohranjajo še 4-6 tednov po zadnjem injiciranju zdravila Risperdal Consta.

Po večkratnih intramuskularnih injiciranjih 25 ali 50 mg zdravila Risperdal Consta vsaka dva tedna, so srednje najnižje koncentracije aktivne antipsihotične frakcije v plazmi nihale med 9,9 in 19,2 ng/ml, najvišje pa med 17,9-45,5 ng/ml. Pri bolnikih, ki so jim dalj časa (12 mesecev) vsaka dva tedna injicirali 25-50 mg odmerka, kopičenja risperidona niso opazili.

V zgoraj omenjenih študijah so zdravilo injicirali v glutealno mišico. Deltoidno in glutealno injiciranje je v enakih odmerkih bioekvivalentno in zato zamenljivo.

Porazdelitev

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

Biotransformacija in izločanje

Citokrom CYP2D6 presnovi risperidon v 9-hidroksirisperidon, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon. Risperidon skupaj z 9-hidroksirisperidonom tvori aktivno antipsihotično frakcijo. Citokrom CYP2D6 je podvržen genskemu polimorfizmu. Ljudje z dobro presnovo CYP2D6 hitro pretvorijo risperidon v 9-hidroksirisperidon, medtem ko ga ljudje s slabo presnovo CYP2D6 pretvorijo veliko počasneje. Čeprav imajo ljudje z boljšo presnovo nižje koncentracije risperidona in višje koncentracije 9-hidroksirisperidona kot tisti s slabšo presnovo, je skupna farmakokinetika risperidona in 9-hidroksirisperidona (to je aktivna antipsihotična frakcija), po enkratnem ali večkratnem odmerku, pri obeh skupinah podobna.

Risperidon se presnavlja tudi z N-dealkilacijo. *In vitro* študije na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da risperidon v terapevtskih koncentracijah bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5. En teden po peroralni aplikaciji risperidona, se 70 % odmerka izloči z urinom, 14 % pa z blatom. Risperidon in 9-hidroksirisperidon predstavljata 35-45 % peroralnega odmerka v urinu. Ostalo so neaktivni metaboliti. Faza izločanja je zaključena približno 7 do 8 tednov po zadnji injekciji zdravila Risperdal Consta.

Linearnost

Farmakokinetika risperidona je linearna pri obmerkih 25-50 mg, injiciranih vsaka 2 tedna.

Starejši, okvara jeter in ledvic

Farmakokinetična študija s peroralnim risperidonom pri starejših bolnikih je pokazala v povprečju za 43 % višje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije, 38 % daljši razpolovni čas in zmanjšan očistek aktivne antipsihotične frakcije za 30 %.

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 (starih 25-35 let). 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). Pri bolnikih z okvaro jeter so bile plazemske koncentracije normalne, povprečna prosta frakcija risperidona v plazmi pa je bila povišana za 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.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V nobenem preskušanju (faza III), v katerem so preučevali varnost in učinkovitost risperidona, niso ugotovili povezave med koncentracijami aktivne antipsihotične frakcije v plazmi in spremembo v skupnem rezultatu na lestvici pozitivnih in negativnih sindromov (PANSS-Positive And Negative Syndrome Scale) ter lestvici ekstrapiramidnih simptomov (ESRS-Extrapyramidal Symptom Rating Scale).

Spol, rasa in kajenje

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala vplivov spola, rase ali kajenja na farmakokinetiko risperidona ali aktivne antipsihotične frakcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podobno kot v študijah (sub)kronične toksičnosti s peroralnim risperidonom na podganah in psih, so bili glavni učinki pri zdravljenju z zdravilom Risperdal Consta (do 12 mesecev intramuskularne uporabe), s prolaktinom povzročena stimulacija mlečne žleze, spremembe samčevih in samičjih spolovil ter učinki na osrednji živčni sistem (CŽS), ki so povezani s farmakodinamično aktivnostjo risperidona. V študiji toksičnosti peroralnega risperidona pri mladih podganah, so opazili povečano smrtnost mladičev in zapoznel telesni razvoj. V 40-tedenski študiji pri mladih psih, ki so peroralno prejeli risperidon, so opazili zapoznelo spolno dozorevanje. Pri odmerkih, ki so bili 3,6 krat višji od največje peroralne izpostavljenosti pri mladostnikih (1,5 mg/dan, na osnovi AUC), 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 peroralne izpostavljenosti pri mladostnikih.

Risperidon ni bil teratogen pri podganah in kuncih. Pri podganah so v študijah reprodukcije z risperidonom 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. Drugi antagonisti dopamina so po dajanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj pri mladičih.

Pri injiciranju zdravila Risperdal Consta podganjim samcem in samicam 12 in 24 mesecev se je pojavila osteodistrofija pri odmerku 40 mg/kg/2 tedna. Odmerek, pri katerem se je pri podganah pojavila osteodistrofija, je bil preračunano na mg/m², 8-krat višji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh in je bil povezan z 2-krat višjo plazemsko izpostavljenostjo, ki je pričakovana pri najvišjem priporočenem odmerku pri ljudeh. Pri psih, ki so jim dajali zdravilo Risperdal Consta 12 mesecev do odmerka 20 mg/kg/2 tedna, ni prišlo do osteodistrofije. Pri tem odmerku je bila plazemska izpostavljenost do 14-krat višja od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh.

Ni bilo dokazov o genotoksičnem potencialu.

Po pričakovanjih so pri močnem D2 antagonistu dopamina v študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših opazili povečanje pogostnosti adenomov žleze hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečne žleze (pri obeh vrstah). V študijah kancerogenosti z zdravilom Risperdal Consta na Wistar (Hannover) podganah, ki so intramuskularno vsaka dva tedna dobivale 5 oz. 40 mg/kg, je zdravilo v odmerkih 40 mg/kg povzročilo

zvečano pojavnost tumorjev endokrinega dela pankreasa, hipofize ter nadledvične in ledvične žleze, medtem ko so se tumorji mlečne žleze pojavili pri odmerku 5 mg/kg in 40 mg/kg. Ti tumorji, opaženi po peroralnem in intramuskularnem dajanju, so lahko povezani z dolgotrajnim antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje D2 in s hiperprolaktinemijo. Študije na tkivnih kulturah so pokazale, da prolaktin lahko spodbudi rast rakavih celic pri človeškem raku dojke. Hiperkalciemija, ki pripomore k povečani pojavnosti adrenalnega medularnega tumorja pri podganah po zdravljenju z zdravilom Risperdal Consta, je bila opažena v obeh skupinah. Ni dokazov, ki bi nakazovali, da hiperkalciemija lahko povzroči feokromocitome pri ljudeh.

Ledvični tubulni adenomi so se pojavili pri podganjih samcih, ki so prejeli zdravilo Risperdal Consta v odmerku 40 mg/kg/2 tedna. Ledvični tumorji se niso pojavili pri majhnih odmerkih ter v kontrolnih skupinah, ki so prejemale 0,9 % NaCl ali vehikel. Mehanizem nastanka ledvičnih tumorjev pri Wistar (Hannover) podganjih samcih, ki so prejeli zdravilo Risperdal Consta, ni znan. Z zdravljenjem povezano večje tveganje za nastanek ledvičnih tumorjev se ni pokazalo v študijah kancerogenosti s peroralnimi oblikami zdravila Risperdal na Wistar (Wiga) podganah ali na Švicarskih miših. Študije, s katerimi so želeli ugotoviti razliko v naravi tumorjev, nakazujejo, da se vrsta Wistar (Hannover), ki so jo uporabljali v študijah kancerogenosti, značilno razlikuje od vrste Wistar (Wiga), na kateri so preskušali peroralno kancerogenost, in je podvržena nastanku spontanah ne-neoplastičnih ledvičnih sprememb, zvišanju serumskega prolaktina in ledvičnim spremembam, odvisnim od risperidona. Ni podatkov, ki bi nakazovali spremembe na ledvicah pri psih, ki so kronično prejeli zdravilo Risperdal Consta.

Pomen osteodistrofije, nastanka tumorjev, odvisnih od prolaktina, in ledvičnih tumorjev, ki so domnevno povezani z vrsto podgan, za varnost ljudi ni znan.

Lokalno draženje na mestu injiciranja pri psih in podganah so proučevali po injiciranju visokih odmerkov zdravila Risperdal Consta. V 24-mesečnih intramuskularnih študijah kancerogenosti na podganah, na mestu injiciranja niso opazili zvečane pojavnosti tumorjev v nobeni od preiskovanih skupin.

In vitro in *in vivo* študije na živalskih modelih kažejo, da visoki odmerki risperidona 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

Prašek

poli-(d,1-laktid-ko-glikolid)

Vehikel

polisorbat 20 (E432)

natrijev karmelozat (E466)

dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat

brezvodna citronska kislina (E330)

natrijev klorid

natrijev hidroksid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta pri 2-8 °C

Po rekonstituciji: dokazana kemična in fizikalna stabilnost je 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika moramo zdravilo uporabiti takoj. Če pripravljenega zdravila ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Normalno čas in pogoji ne smejo biti daljši od 6 ur pri temperaturi 25 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Celo škatlo shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Če hlajenje ni na voljo, lahko zdravilo Risperdal Consta hranimo pri temperaturi do 25 °C, vendar ne več kot 7 dni pred uporabo.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s pripomočkom za rekonstitucijo:

- ena viala s praškom
- en nastavek za vialo za rekonstitucijo
- ena napolnjena injekcijska brizga z vehiklom za zdravilo Risperdal Consta
- dve Terumo SurGuard®3 igli za intramuskularno injiciranje (21G UTW 1-inčna (0,8 mm x 25 mm)varnostna igla s pripomočkom za deltoidno injiciranje in 20G TW 2-inčna (0,9 mm x 51 mm) varnostna igla s pripomočkom za glutealno injiciranje).

Zdravilo Risperdal Consta je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 škatlo ali 5 škatel (v enem svežnju).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pomembne informacije

Da bi zagotovili uspešno injiciranje zdravila Risperdal Consta je treba po korakih natančno upoštevati “Navodila za uporabo”.

Uporabite priložene sestavine

Sestavine v škatli so namenjene izključno za uporabo z zdravilom Risperdal Consta. Zdravilo Risperdal Consta smemo rekonstituirati samo v vehiklu, ki je priložen v škatli.

Ne zamenjajte sestavin v škatli.

Po rekonstituciji suspenzije ne shranjujte

Odmerek injicirajte takoj po rekonstituciji, da se izognete usedanju suspenzije.

Pravilno odmerjanje

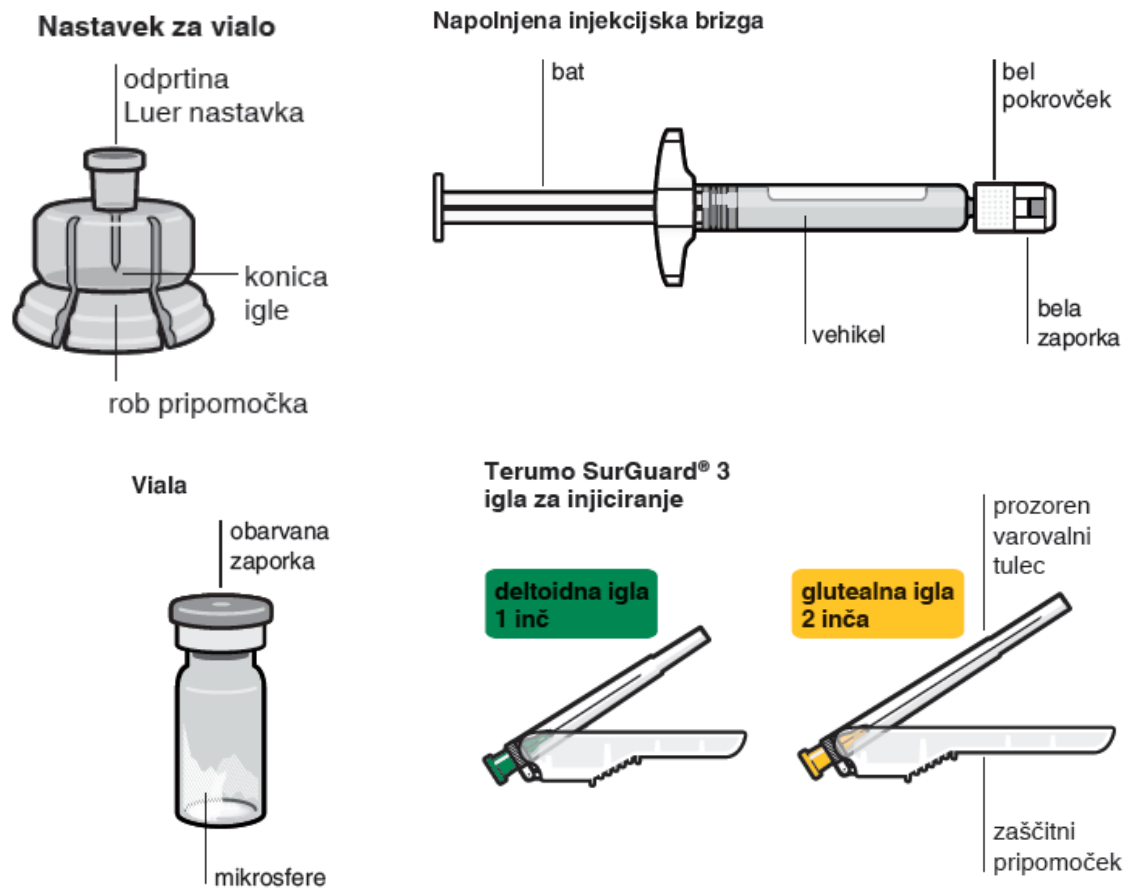
Da zagotovimo predvideni odmerek zdravila Risperdal Consta, je treba uporabiti vso vsebino viala.

PRIPOMOČEK ZA ENKRATNO UPORABO

Samo za enkratno uporabo

Za ustrezno delovanje morajo biti medicinski pripomočki izdelani iz materialov z ustreznimi lastnostmi. Te lastnosti so preverili samo pri enkratni uporabi. Kakršen koli poskus obdelave pripomočka za ponovno uporabo ima lahko neželene učinke na celovitost pripomočka ali vodi v njegovo odpoved med uporabo.

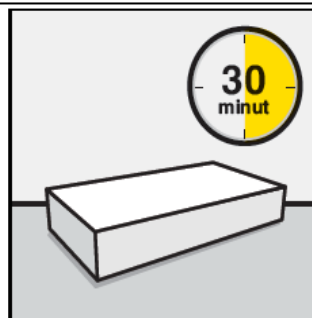
Vsebina škatle



1. korak

Pripravite sestavine

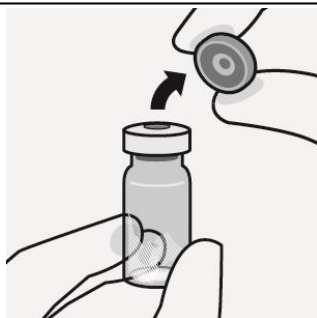
Pripravite škatlo z zdravilom



Počakajte 30 minut
Škatlo z zdravilom vzemite iz hladilnika in jo **30 minut** pred rekonstitucijo pustite, da doseže sobno temperaturo.

Ne segrevajte na noben drug način.

Nastavek za vialo pritrdite na vialo

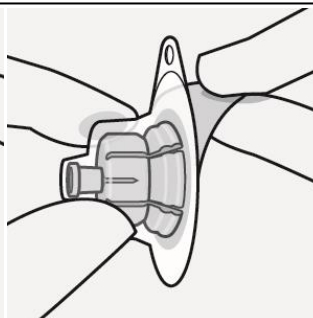


Z viale odstranite zaporko

Z viale snemite barvno zaporko.

Vrh sivega gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim robčkom in počakajte, da se posuši.

Sivega gumijastega zamaška **ne** odstranite.



Pripravite nastavek za vialo

Sterilni zaščitni omot držite kot kaže slika. Odluščite in odstranite papirno oporo.

Z nastavka za vialo **ne** odstranite zaščitnega omota.

V nobenem primeru se **ne** dotikajte konice igle. Tako preprečite kontaminacijo.



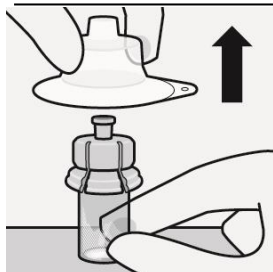
Nastavek pritrdite na vialo

Vialo postavite na trdno površino in držite njen spodnji del. Nastavek za vialo postavite na sredino sivega gumijastega zamaška in ga potisnite naravnost navzdol tako, da se zanesljivo pritrdi na vialo.

Nastavek za vialo **ne** sme biti postrani, ker lahko pri prenosu pride do iztekanja vehikla.



Pritrdite napolnjeno injekcijsko brizgo na nastavek za vialo



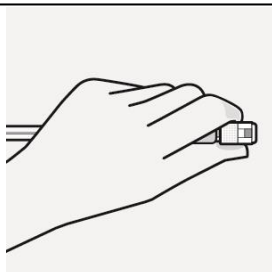
Odstranite sterilni zaščitni omot

▲ Nastavek za vialo odstranite s sterilnega zaščitnega omota šele, ko ste pripravljene odstraniti belo zaporko z napolnjene injekcijske brizge.

Spodnji del viala držite navpično, da preprečite iztekanje. Sterilni zaščitni omot dvignite in odstranite.

Ne stresajte.

Ne dotikajte se Luer nastavka na viali, ker se lahko kontaminira.



Pravilno primite injekcijsko brizgo

Primite beli obroček ob konici injekcijske brizge.

Injekcijske brizge med sestavljanjem **ne** držite za stekleni del.

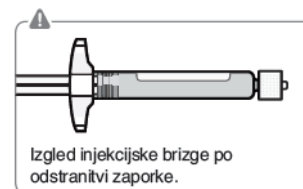


Odstranite zaporko

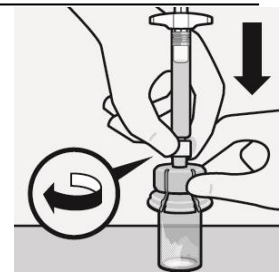
Držite beli obroček in odlopite beli pokrovček.

Belega pokrovčka **ne** smete vrteti ali odrezati.

Ne dotikajte se konice injekcijske brizge, ker se lahko kontaminira.



Odlomljeni pokrovček zavrzite.



Injekcijsko brizgo namestite na nastavek za vialo

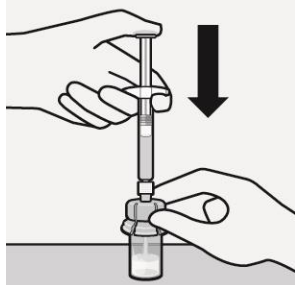
Nastavek za vialo primite za rob, da ga stabilizirate.

Injekcijsko brizgo primite za beli obroček, nato konico potisnite v odprtino Luer nastavka.

Injekcijske brizge **ne** držite za stekleni del. To lahko povzroči, da se beli obroček razrahlja ali odpade. S čvrstim zasukom **v smeri urinega kazalca** privijte injekcijsko brizgo na nastavek za vialo. Delov **ne** privijajte premočno, ker se konica injekcijske brizge lahko zlomi.

2. korak

Rekonstituirajte mikrosfere



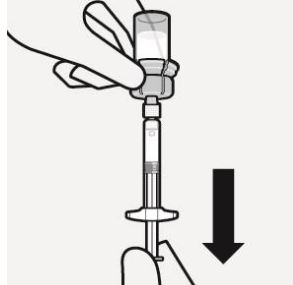
Vbrizgajte vehikel

Celotno vsebino injekcijske brizge (vehikel), vbrizgajte v vialo.



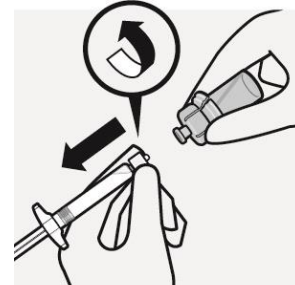
Mikrosfere suspendirajte v vehiklu

Bat injekcijske igle držite s palcem navzdol in pri tem vialo **vsaj 10 sekund močno stresajte**.



Suspenzijo izvlecite v injekcijsko brizgo

Vialo obrnite in počasi izvlecite vso suspenzijo iz vialo v injekcijsko brizgo.



Odstranite z nastavka za vialo

Injekcijsko brizgo primite za beli obroček in jo odvijte z nastavka za vialo.



Vsebina viala bo pod pritiskom. Bat injekcijske brizge držite s palcem navzdol.

Preverite izgled suspenzije. Pravilno pripravljena suspenzija je enotna, gosta in mlečne barve. V tekočini lahko vidite mikrosfere. Takoj nadaljujte z naslednjim korakom, da se v suspenziji ne pojavijo usedline.

Nalepko na viali odtrgajte po perforiranem delu in jo prilepite na injekcijsko brizgo za identifikacijo zdravila.

Vialo in nastavek za vialo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

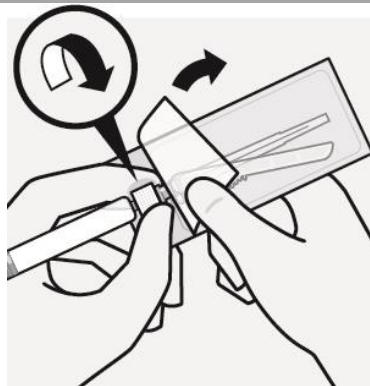
3. korak

Dodajte ustrezno iglo



Izberite ustrezno iglo

Glede na mesto injiciranja izberite ustrezno iglo (deltoidno ali glutealno).

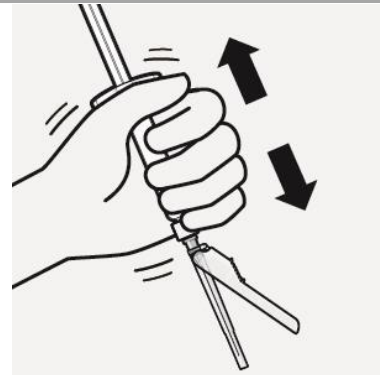


Dodajte iglo

Zaščitni omot odprite do polovice in ga držite kot kaže zgornja slika.

Primate beli obroček in s čvrstim zasukom **v smeri urinega kazalca** pritrdite injekcijsko brizgo na nastavek Luer na igli.

Luer nastavka na igli se **ne** dotikajte, ker se lahko kontaminira.



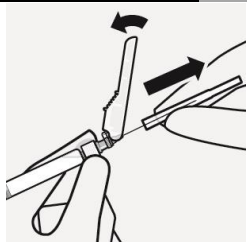
Resuspendirajte mikrosfere

Zaščitni omot popolnoma odstranite.

Tik pred injiciranjem injekcijsko brizgo močno stresite, saj se delci sčasoma začnejo usedati.

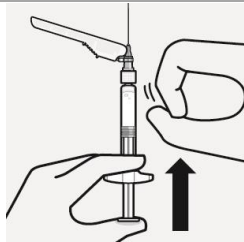
4. korak

Injicirajte odmerek



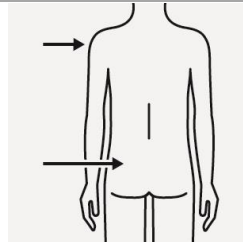
Odstranite prozorni varovalni tulec

Varovalni pripomoček na igli potisnite nazaj proti injekcijski brizgi. Nato primite injekcijsko brizgo za beli obroček in z igle s potegom previdno odstranite prozorni varovalni tulec. Tulca **ne smete** sukati, saj lahko spoj med iglo in Luer nastavkom popusti.



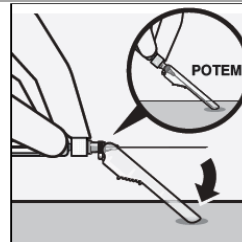
Odstranite zračne mehurčke

Injekcijsko brizgo držite pokončno in jo nežno krcnite, da se morebitni mehurčki dvignejo na vrh. Bat injekcijske brizge počasi in previdno potiskajte naprej. S tem iz notranjosti brizge odstranite zrak.



Injicirajte

Celotno vsebino injekcijske brizge takoj injicirajte intramuskularno (i.m.) v izbrano glutealno ali deltoidno mišico bolnika. Glutealno injekcijo aplicirajte v zgornji zunanji kvadrant glutealne mišice. **Ne aplicirajte intravensko.**



Iglo zavarujte z zaščitnim pripomočkom

Zaščitni pripomoček pod kotom 45° z eno roko uprite ob trdo, ravno površino. Ob pritisku se igla in varovalni pripomoček zaskočita.

Tako se izognete poškodbam zaradi vboda z iglo:

Ne uporabite obeh rok. Z zaščitnim pripomočkom morate ravnati previdno, **ne smete** ga namenoma odstraniti. **Ne poskušajte** izravnati igle ali pritrditi zaščitnega pripomočka, če je igla skrivljena ali poškodovana.



Pravilno zavržite iglo

Preverite, da se igla popolnoma prilega zaščitnemu pripomočku. Zavržite v zaščitno posodo za odlaganje ostrih predmetov. Zavržite tudi drugo (neuporabljeno) iglo, ki je v škatli zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana

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

H/96/01358/001-003, H/96/01358/030-032

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 06. 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 09. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 04. 2021