

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Risperidon Teva 1 mg filmsko obložene tablete
Risperidon Teva 2 mg filmsko obložene tablete
Risperidon Teva 3 mg filmsko obložene tablete
Risperidon Teva 4 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg risperidona.
2 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg risperidona.
3 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg risperidona.
4 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg risperidona.

Pomožne snovi:

1 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 154 mg laktoze.
2 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 153 mg laktoze.
3 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 230 mg laktoze.
4 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 306 mg laktoze.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

1 mg: Bele, okrogle, poševno prirezane bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo ter vtisnjenim »RIS« nad in »1« pod razdelilno zarezo na eni strani ter gladko površino na drugi strani.

2 mg: Bledo rjave, okrogle, poševne prirezane bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo ter vtisnjenim »RIS« nad in »2« pod razdelilno zarezo na eni strani ter gladko površino na drugi strani.

3 mg: Rumene, okrogle, poševno prirezane bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo ter vtisnjenim »RIS« nad in »3« pod razdelilno zarezo na eni strani ter gladko površino na drugi strani.

4 mg: Bledo zelene, okrogle, poševno prirezane bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo ter vtisnjenim »RIS« nad in »4« pod razdelilno zarezo na eni strani ter gladko površino na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Risperidon Teva se uporablja za zdravljenje shizofrenije.

Zdravilo Risperidon Teva se uporablja za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarnimi motnjami.

Zdravilo Risperidon Teva se uporablja za kratkotrajno zdravljenje (do 6 tednov) dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo demenco Alzheimerjevega tipa, ki se ne odzivajo na ne-farmakološke ukrepe in pri njih obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Zdravilo Risperidon Teva se uporablja za kratkotrajno (do 6 tednov) simptomatsko zdravljenje dolgotrajne agresije pri motnjah vedenja pri otrocih starih najmanj 5 let in mladostnikih s podpovprečnimi umskimi sposobnostmi ali duševno manjrazvitimi, 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. Priporočeno 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

Shizofrenija

Odrasli

Zdravilo Risperidon Teva se lahko daje enkrat ali dvakrat na dan.

Bolniki naj bi začeli zdravljenje z 2 mg risperidona na dan. Odmerek lahko drugi dan zvišamo 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 nižjih odmerkov. Višji odmerki lahko povzročijo ekstrapiramidne neželene učinke. Varnost odmerkov nad 16 mg na dan ni bila preučevana, zato višjih odmerkov ne priporočamo.

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 do 2 mg dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

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

Manične epizode pri bipolarni motnji

Odrasli

Zdravilo Risperidon Teva 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 zvišujemo 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. Odmerki nad 6 mg na dan, pri bolnikih z bipolarno manijo, niso bili preiskovani.

Kot pri vseh simptomatskih zdravljenjih, je treba smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Risperidon Teva redno ocenjevati in opravičiti.

SPC; CZ/H/0137/001-004/R/001, CZ/H/0137/001-004/IB/008, 011, CZ/H/0137/001-004/II/010

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 pod 18 let ni priporočljiva. Dolgotrajna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo

Dolgotrajna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo demenco Alzheimerjevega tipa
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 demenco Alzheimerjevega tipa se zdravilo Risperidon Teva ne sme uporabljati več kot 6 tednov. Med zdravljenjem je treba pogosto in redno spremljati bolnike ter ocenjevati korist nadaljevanja zdravljenja.

Vedenjske motnje

Otroci in mladostniki stari 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, ne pogosteje, kot vsak drugi dan. Pri večini bolnikov je priporočeni 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, ne pogosteje, kot vsak drugi dan. Pri večini bolnikov je priporočeni 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 Teva redno ocenjevati in opravičiti.

Z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih, mlajših od 5 let, ni dovolj izkušenj, zato uporaba zdravila Risperidon Teva 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 in titriranje odmerka naj bo upočasnjeno.

Pri uporabi zdravila Risperidon Teva v tej skupini bolnikov moramo biti previdni.

Način uporabe

Zdravilo Risperidon Teva je namenjeno peroralni uporabi. Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Risperidon Teva. Priporočljivo je postopno ukinjanje. Po nenadni ukinitvi visokih odmerkov antipsihotikov so zelo redko poročali o akutnih odtegnitvenih simptomih, vključno s slabostjo, 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 Teva uvajamo ob sočasnem zniževanju predhodnega antipsihotičnega zdravila. Kadar prehajamo iz depo antipsihotika, če je to medicinsko utemeljeno, začnemo zdravljenje z zdravilom Risperidon Teva v času naslednje predvidene injekcije. Občasno moramo preveriti, ali je potrebno nadaljevati obstoječe zdravljenje z antiparkinsoniki.

4.3. Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za risperidon ali katerokoli pomožno snov.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši bolniki z demenco

Celokupna smrtnost

Pri starejših bolnikih z demenco, ki se zdravijo z atipičnimi antipsihotiki, so v meta-analizi 17 nadzorovanih preskušanj z atipičnimi antipsihotičnimi zdravili, vključno z zdravilom Risperidon Teva, ugotovili povečano pojavnost smrtnosti v primerjavi s placebom. V kliničnih preskušanjih nadzorovanih s placebom, je bila smrtnost 4,0 % pri bolnikih zdravljenih s peroralno obliko zdravila Risperidon Teva, 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).

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 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.

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 kliničnih preskušanjih nadzorovanih s placebom pri starejših bolnikih z demenco so, pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Risperidon Teva, ugotovili značilno višjo pojavnost cerebrovaskularnih neželenih dogodkov (približno 3-kratno povišanje) kot je možganska kap (tudi smrtna) in prehodni ishemični napadi, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (povprečna starost: 85 let, območje 73-97). Skupni podatki šest, s placebom nadzorovanih študij pri večinoma starejših bolnikih (> 65 let) z demenco so pokazali, da so se cerebrovaskularni neželeni dogodki (resni in neresni, skupaj) pojavili pri 3,3 % (33/1009) 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 Teva uporabljati previdno.

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

Priporočljivo je, da zdravniki pri starejših bolnikih z demenco pretehtajo pričakovane koristi in tveganje zdravljenja z zdravilom Risperidon Teva, 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 cerebrovaskularnih 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 Teva se uporablja za kratkotrajno zdravljenje dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo demenco Alzheimerjevega tipa, 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 po nadaljevanju zdravljenja.

Venska tromembolija (VTE)

V povezavi z antipsihotiki so poročali o venski tromemboliji (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto pridobljeno tveganje za VTE, je potrebno pri njih pred in med zdravljenjem z risperidonom določiti vse možne dejavnike tveganja in sprejeti ustrezne preventivne ukrepe.

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 prihoda 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 in postopoma titrirati odmerek, kot je priporočeno (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija je potrebno razmisliti o znižanju odmerka.

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 Teva.

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 Risperidon Teva, 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, nesigurnost pri hoji s pogostimi padci.

Hiperglikemija

Med zdravljenjem z zdravilom Risperidon Teva so zelo redko poročali o hiperglikemiji in poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih, z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni, je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje.

Hiperprolaktinemija

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 Risperidon Teva potrebna previdnost.

Podaljšanje QT intervala

Podaljšanje QT intervala je bilo zelo redko poročano v obdobju po prihodu zdravila na trg. Kot pri drugih antipsihotikih, tudi pri risperidonu velja 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 aritmični efekt in v kombinaciji z zdravili, ki podaljšujejo QT interval.

Epileptični napadi

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Risperidon Teva pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli epileptične napade (krče) ali ostala stanja, ki lahko znižujejo prag vzdraženosti za epileptične napade.

Priapizem

Zaradi zaviralnega delovanja zdravila Risperidon Teva na alfa receptorje se lahko pojavi priapizem.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo, da v telesu motijo center za sposobnost zniževanja telesne temperature. Kadar se zdravilo Risperidon Teva predpisuje bolnikom s stanji, ki lahko prispevajo k zvišanju telesne temperature npr. intenzivna telesna vadba, izpostavljenost močni toploti, sočasno zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili ali dehidracija, je potrebna posebna previdnost.

Otroci in mladostniki

Pred predpisovanjem risperidona otrokom ali mladostnikom z vedenjskimi motnjami je treba opraviti celotno oceno fizičnih in socialnih vzrokov agresivnega vedenja, kot je bolečina 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 se lahko zmanjša s spremembo časa dajanja risperidona.

Risperidon je bil povezan s povečanjem povprečne telesne mase in indeksom telesne mase (ITM). V dolgoročni, odprti, razširjeni študiji so bile razlike v višini znotraj pričakovanih norm v skladu s starostjo. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in 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 menstrualne funkcije in možnih drugih učinkov povezanih s prolaktinom.

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

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

Pomožne snovi

Zdravilo Risperidon Teva vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Enako, kor 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 (kininu sorodne učinkovine in meflokin) in zdravila, ki povzročajo motnje v ravnovesju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), bradikardijo ali zdravili, ki zavirajo presnovo risperidona v jetrih. Ta seznam je indikativen in ne vsebuje vseh zdravil.

Možnost vpliva zdravila Risperidon Teva 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.

Zdravilo Risperidon Teva lahko zavira učinek levodope in drugih dopaminskih agonistov. Če je ta kombinacija, posebno v končnem stadiju Parkinsonove bolezni, potrebna 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 Teva ne vpliva na farmakokinetične parametre litija, valproata, digoksina ali topiramata.

Možnost vpliva drugih zdravil na delovanje zdravila Risperidon Teva

SPC; CZ/H/0137/001-004/R/001, CZ/H/0137/001-004/IB/008, 011, CZ/H/0137/001-004/II/010

Ugotovili so, da karbamazepin znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podoben učinek lahko pričakujemo pri rifampicinu, fenitoinu in fenobarbitalu, ki inducirajo CYP 3A4 jetrne encime kot tudi P-glikoprotein (P-gp). Preden začnemo uporabljati ali ukinemo karbamazepin ali druge induktorje jetrnih encimov CYP 3A4/P-glikoproteina, je treba odmere risperidona 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 odmere risperidona 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 beta-blokatorji 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 ampak samo v mejah aktivne antipsihotične frakcije. Eritromicin, zaviralec CYP 3A4, ne vpliva na farmakokinetiko risperidona in aktivne antipsihotične frakcije.

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

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

Sočasna uporaba peroralnih oblik zdravila Risperidon Teva 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. Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

O varnost uporabe zdravila Risperidon Teva v času nosečnosti pri ženskah ni dovolj podatkov. Glede na postmarketinške podatke so pri novorojencih žensk, ki so v zadnjem trimesečju nosečnosti jemale risperidon, opazili reverzibilne ekstrapiramidne simptome. Zato je treba novorojence skrbno spremljati. V študijah na živalih risperidon ni bil teratogen, so se pa pokazali ostali vplivi na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Risperidon Teva naj se med nosečnostjo uporablja le, kadar njegova prednost odtehta tveganje. Če je v času nosečnosti potrebna ukinitve, ne sme biti nenadna.

Dojenje:

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

SPC; CZ/H/0137/001-004/R/001, CZ/H/0137/001-004/IB/008, 011, CZ/H/0137/001-004/II/010

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Risperidon Teva 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, 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: parkinsonizem, glavobol in nespečnost.

Navedeni so vsi neželeni učinki, ki so bili poročani iz kliničnih preskušanj in post-marketingških izkušenj.

Uporabljajo se naslednji izrazi in pogostnosti: zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov); pogosti (pojavi se pri 1 do 10 bolnikov od 100 bolnikov); občasni (pojavi se pri 1 do 10 bolnikov 1.000 bolnikov); redki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikov od 10.000 bolnikov); zelo redki (pojavi se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov), neznana (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost

Preiskave

<i>Pogosti</i>	zvišan prolaktin v krvi ^a , povečanje telesne mase
<i>Občasni</i>	podaljšan QT elektrokardiogram, nenormalni elektrokardiogram, zvišana glukoza v krvi, zvišana koncentracija transaminaz, zmanjšano število belih krvničk, zvišana telesna temperatura, povečano število eozinofilcev, znižan hemoglobin, zvišana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi
<i>Redki</i>	znižana telesna temperatura

Srčne bolezni

<i>Pogosti</i>	tahikardija
<i>Občasni</i>	atrioventrikularni blok, kračni blok, atrijska fibrilacija, sinusna bradikardija, palpitacije

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

<i>Občasni</i>	anemija, trombocitopenija
<i>Redki</i>	granulocitopenija
<i>Neznana</i>	agranulocitoza

Bolezni živčevja

<i>Zelo pogosti</i>	parkinsonizem ^b , glavobol
<i>Pogosti</i>	akatzija ^b , vrtoglavica, tremor ^b , distonija ^b , somnolenca, sedacija, letargija, diskinezija ^b
<i>Občasni</i>	neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, sinkopa, zmanjšana stopnja zavesti, cerebrovaskularni dogodki, prehodni ishemični napad, disartrijska, motnje pozornosti, hipersomnija, položajna vrtoglavica, motnje

SPC; CZ/H/0137/001-004/R/001, CZ/H/0137/001-004/IB/008, 011, CZ/H/0137/001-004/II/010

ravnotežja, tardivna diskinezija, motnje govora, motnje v koordinaciji, hipoestezija
Redki nevroleptični maligni sindrom, diabetična koma, cerebrovaskularne motnje, cerebralna ishemija, motnje gibanja

Očesne bolezni

Pogosti zamegljen vid
Občasni konjunktivitis, hiperemija očesa, izcedek iz očesa, otekanje oči, suho oko, povečano solzenje, fotofobija
Redki zmanjšana ostrina vida, zavijanje oči, glavkom

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni bolečine v ušesu, tinitus

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti dispneja, epistaksa, kašelj, kongestija nosne sluznice, faringolaringealna bolečina
Občasni sopenje, aspiracijska pljučnica, pljučna kongestija, respiratorne motnje, piskanje v pljučih, kongestija dihal, hripavost
Redki sindrom apneje v spanju, hiperventilacija

Bolezni prebavil

Pogosti bruhanje, driska, zaprtje, slabost, bolečine v trebuhu, dispepsija, suha usta, nelagodje v želodcu
Občasni disfagija, gastritis, inkontinenca blata, fekalom
Redki zapora črevesja, pankreatitis, oteklina ustnice, vnetje ustnice

Bolezni sečil

Pogosti enureza
Občasni disurija, inkontinenca urina, polakiurija

Bolezni kože in podkožja

Pogosti izpuščaj, eritem
Občasni angionevrotični edem, razjede na koži, bolezni kože, pruritus, akne, razbarvanje kože, alopecija, seboroičen dermatitis, suha koža, hiperkeratoza
Redki prhljaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti artralgija, bolečine v hrbtu, bolečina v okončinah
Občasni šibkost mišic, mialgija, bolečina v vratu, otekanje sklepov, nenormalna telesna drža, okorelost sklepov, mišično-skeletne bolečine prsnega koša
Redki rabdomioliza

Bolezni endokrinega sistema

Redki motnje v izločanju antidiuretičnega hormona

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti povečan apetit, zmanjšan apetit
Občasni anoreksija, polidipsija

Zelo redki diabetična ketoacidoza
Neznana zastrupitev z vodo

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti pljučnica, gripa, bronhitis, okužbe zgornjih dihal, okužbe urinarnega trakta

Občasni vnetje sinusov, virusne infekcije, ušesne okužbe, tonzilitis, podkožni absces, vnetje srednjega ušesa, okužba očesa, lokalizirana okužba, akarodermatitis, okužba dihal, cistitis, onihomikoza

Redki kronično vnetje srednjega ušesa

Žilne bolezni

Občasni hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje

Neznana pogostnost: venska trombembolija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti povišana temperatura, utrujenost, periferni edem, astenija, bolečine v prsih

Občasni edem obraza, motnje v telesni držbi, nenormalno počutje, lenobnost, gripi podobna bolezen, žeja, nelagodje v prsih, mraženje

Redki generaliziran edem, hipotermija, odtegnitveni sindrom, hladne okončine

Bolezni imunskega sistema

Občasni preobčutljivost

Redki preobčutljivost za zdravilo

Neznana anafilaktična reakcija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki zlatenica

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni amenoreja, spolna disfunkcija, motnje erekcije in ejakulacije, galaktoreja, ginekomastija, motnje menstrualnega ciklusa, izcedek iz nožnice,

Neznana priapizem

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti nespečnost

Pogosti tesnoba, agitacija, motnje spanja

Občasni stanje zmedenosti, manija, zmanjšan libido, ravnodušnost, živčnost

Redki anorgazmija, otopelost

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

^b 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), akatizija (akatizija, vznemirjenost, hiperkinezija in sindrom nemirnih nog), tremor, diskinezija (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetozna, atetozna, in mioklonus), distonija.

Distonija vključuje distonijo, mišične krče, hipertonijo, okorel vrat, nenamerne mišične kontrakcije, mišične kontrakcije, blefarospazem, zavijanje oči, paralizo jezika, obrazni krč,

SPC; CZ/H/0137/001-004/R/001, CZ/H/0137/001-004/IB/008, 011, CZ/H/0137/001-004/II/010

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.

Učinki pri celotni skupini zdravil

Kot pri ostalih antipsihotikih so v obdobju prihoda zdravila Risperidon Teva na trg zelo redko poročali o primerih podaljšanja QT intervala. Ostali vplivi na srce, pri tej skupini zdravil, ki so jih poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšujejo QT interval so ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, nenadna smrt, srčni zastoj in Torsades de pointes.

Pridobivanje telesne mase

Z združevanjem podatkov 6 do 8 tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih so primerjali odstotke odraslih bolnikov s shizofrenijo, ki so prejeli zdravilo Risperidon Teva in placebo, ki so izpolnjevali kriterij telesne mase, to je za $\geq 7\%$ povečanje telesne mase in ugotovili statistično značilno večjo nagnjenost k povečanju telesne mase pri zdravilu Risperidon Teva (18 %) v primerjavi s placebom (9 %). Z združevanjem podatkov 3-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanj pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bilo nagnjenje za povečanje telesne mase $\geq 7\%$ na koncu preskušanja, primerljivo v skupinah, ki sta prejeli Risperidon Teva (2,5 %) in placebo (2,4 %) in je bilo rahlo višje v aktivni kontrolni skupini (3,5 %).

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

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Neželeni učinki, 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 cerebrovaskularnih 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

Naslednji neželeni učinki so bili pri pediatričnih bolnikih (5 do 17 let) poročani s pogostnostjo $\geq 5\%$ in vsaj dvakrat pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih: somnolenca/sedacija, utrujenost, glavobol, povečan apetit, bruhanje, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, bolečine v trebuhu, vrtoglavica, kašelj, povišana temperatura, tremor, driska, enureza.

4.9. Preveliko odmerjanje

Znaki

Na splošno so znaki in simptomi prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, posledica zvečanja znanih farmakoloških učinkov risperidona. Ti vključujejo dremavost in sedacijo, tahikardijo, hipotenzijo in ekstrapiramidne znake. Pri prevelikem odmerjanju so opazili SPC; CZ/H/0137/001-004/R/001, CZ/H/0137/001-004/IB/008, 011, CZ/H/0137/001-004/II/010

podaljšanje QT intervala in konvulzije. O Torsades de pointes so poročali v povezavi s prevelikimi odmerki sočasne uporabe zdravila Risperidon Teva 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. Od vsega začetka moramo nadzorovati kardiovaskularni sistem (monitoring). Da odkrijemo morebitne aritmije, moramo stalno nadzorovati EKG.

Za zdravilo Risperidon Teva ni specifičnega antidota, zato uporabljamo ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps zdravimo s primernimi ukrepi, kot so intravenske tekočine in/ali simpatikomimetiki. V primeru hudih ekstrapiramidnih znakov uporabimo antiholinergična zdravila. Do ozdravitve moramo bolnika stalno opazovati in nadzorovati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antipsihotiki
Oznaka ATC: N05A X08

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 alfa₁ adrenergične receptorje in z manjšo afiniteto na histaminske H₁ in alfa₂ adrenergične receptorje. 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 katelepsije kot klasični nevroleptiki. Uravnoteženo osrednje 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 študijah, ki so trajale 4 do 8 tednov in so vključevale 2500 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, razdeljeno na dva odmerka, se je risperidon izkazal za učinkovitejšega v primerjavi s placebom glede na celoten rezultat po BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) lestvici. V 8-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, kjer so risperidon dajali v štirih določenih odmerkih (2, 6, 10 in 16 mg/dan, razdeljeno na dva odmerka), se je risperidon, v celotnem rezultatu po lestvici PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), v vseh štirih odmerkih, izkazal za učinkovitejšega v primerjavi s placebom.

V 8-tedenskem, preskušanju primerjave odmerkov, kjer so risperidon dajali v petih določenih odmerkih (1, 4, 8, 12 in 16 mg/dan, razdeljeno na dva odmerka), so bili rezultati v skupinah, ki SPC; CZ/H/0137/001-004/R/001, CZ/H/0137/001-004/IB/008, 011, CZ/H/0137/001-004/II/010

so prejemale odmerke 4, 8 in 16 mg/dan boljši v celotnem rezultatu 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 določenih odmerkih (4 in 8 mg/dan), so bili rezultati v obeh skupinah, ki sta prejeli risperidon boljši v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo v več meritvah PANSS, vključno s celotnim rezultatom 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. Randomizirani so bili 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 akutnega zdravljenja maničnih epizod, ki so povezane z bipolarno motnjo tipa I, so ocenjevali v treh dvojno-slepih, s placebom nadzorovanih študij monoterapije, pri približno 820 bolnikih z bipolarno motnjo tipa I, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem. V treh študijah je bil risperidon v odmerkih 1 do 6 mg/dan (začetni odmerek v dveh študijah je bil 3 mg, v eni pa 2 mg) značilno učinkovitejši, glede na vnaprej postavljen primarni cilj, v primerjavi s placebom, kjer je bila sprememba skupne ocene po lestvici YMRS (Young Mania Rating Scale) glede na izhodiščno vrednost v 3. tednu. Sekundarni rezultati učinkovitosti so bili večinoma v skladu 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 placebo. Ena izmed treh študij je vključevala skupino s haloperidolom in 9-tedensko dvojno slepo vzdrževalno fazo. Učinkovitost se je ohranila vse skozi 9-tedenskega obdobja zdravljenja. 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 k stabilizatorjem razpoloženja je bila prikazana v eni od dveh 3-tedenskih dvojno slepih študijah, pri približno 300 bolnikih, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem za bipolarno motnjo tipa I. V 3-tedenski študiji je bilo zdravljenje z dodatkom 1 do 6 mg/dan risperidona z začetnim odmerkom 2 mg/dan k litiju ali valproatu uspešnejše kot sama litij ali valproat, glede na vnaprej postavljen primarni cilj, ki je bil sprememba skupne ocene po lestvici YMRS (Young Mania Rating Scale) glede na izhodiščno vrednost v 3. tednu. V drugi 3-tedenski študiji 1 do 6 mg/dan risperidona z začetnim odmerkom 2 mg/dan skupaj z litijem, valproatom ali karbamazepinom ni bilo uspešnejše kot sam litij, valproat ali karbamazepin v zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS. Možen razlog za neuspeh te študije je povečan očistek risperidona in 9-hidroksi-risperidona s karbamazepinom, kar je pripeljalo do vrednosti risperidona in 9-hidroksi-risperidona, ki so nižje od terapevtskih. Ko so v post hoc analizi izpustili podatke iz skupine s karbamazepinom, je bil risperidon skupaj z litijem in valproatom uspešnejši pri zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS kot litij in valproat sama.

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 preskušanjih pri 1150 starejših bolnikih z zmerno do hudo demenco. Ena študija je vključevala določene odmerke risperidona 0,5, 1 in 2 mg/dan.

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

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 5 do 12 let z diagnozo razdiralne motnje vedenja po DSM-IV in podpovprečnimi inteligenčnimi sposobnostmi ali blago do zmerno duševno manjrazvitostjo/težavami pri učenju. V teh dveh študijah je bil risperidon v odmerkih 0,02 do 0,06 mg/kg/dan značilno bolj učinkovit kot placebo glede na vnaprej postavljen primarni cilj: sprememba skupne ocene po lestvici N-CBRF (Nisonger-Child Behaviour Rating Form) glede na izhodiščno vrednost v 6. tednu.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Risperidon se 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 biološka uporabnost risperidona po peroralni aplikaciji je 70 % (CV=25 %). Relativna biološka uporabnost risperidona po peroralni aplikaciji tablet 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 doseženo v enem dnevu, 9-hidroksi-risperidona pa v 4 do 5 dneh.

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 % 9-hidroksi-risperidona.

Presnova in izločanje

Citokrom 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.

Citokrom CYP 2D6 je podvržen genskemu polimorfizmu. Ljudje z dobro presnovo CYP 2D6 hitro pretvorijo risperidon v 9-hidroksi-risperidon, medtem ko ga ljudje s slabo presnovo 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 izoencimi 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 aplikaciji risperidona, se 70 % odmerka izloči z urinom, 14 % pa z blatom. Risperidon in 9-hidroksi-risperidon predstavljata 35-45 % peroralnega odmerka v urinu. Ostalo je neaktivni metabolit. 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 zmanjšan očistek aktivne antipsihotične frakcije za 30 % 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 študijah (sub)kronične toksičnosti, na spolno nezrelih podganah in psih je bil prisoten od odmerka odvisen vpliv na spolovila in na mlečne žleze samcev in samic. Ti učinki so bili povezani s zvišanimi serumskimi vrednostmi prolaktina, ki so posledica antagonističnega delovanja risperidona na dopaminske receptorje D2. Poleg tega so študije na tkivnih kulturah pokazale, da prolaktin lahko spodbudi rast rakavih celic pri raku dojke. Risperidon ni bil teratogen pri podganah in kuncih. V študijah reprodukcije pri podganah z risperidonom so opazili neželene učinke na obnašanje med parjenjem pri starših in na porodno težo in stopnjo preživetja mladičev. Pri podganah je bila intrauterina izpostavljenost risperidonu povezana s kognitivnim primanjkljajem v odrasli dobi. Tudi drugi antagonisti dopamina so po dajanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj pri mladičih. V številnih različnih testih risperidon ni bil genotoksičen. Pri študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših so opazili povečanje pogostnosti adenomov žleze 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 SPC; CZ/H/0137/001-004/R/001, CZ/H/0137/001-004/IB/008, 011, CZ/H/0137/001-004/II/010

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* študije na živalskih modelih kažejo, da visoki 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

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
natrijev lavrilsulfat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

Obloga:

titanov dioksid (E171)
makrogol 6000
makrogol 400

1 mg:

hipromeloza

2 mg:

hipromeloza
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

3 mg:

hipromeloza
kinolinsko rumeno (E 104)

4 mg:

hipromeloza
rumeni železov oksid (E172)
kinolinsko rumeno (E 104)
indigotin (E 132)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (iz brezbarvnega, prosojnega PVC/PVdC/Al), papirnata škatla

1 mg: 6, 10, 20, 30, 50, 50 (50x1) (bolnišnično pakiranje), 60, 100, 100 (5x20) (bolnišnično pakiranje), 500 filmsko obloženih tablet

2 in 3 mg: 10, 20, 30, 50, 50 (50x1) (bolnišnično pakiranje), 60, 100, 100 (5x20) (bolnišnično pakiranje), 500 filmsko obloženih tablet

4 mg: 10, 20, 30, 50, 50 (50x1) (bolnišnično pakiranje), 60, 100, 100 (5x20) (bolnišnično pakiranje), 500 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

Risperidon Teva 1 mg filmsko obložene tablete

škatla z 20 tabletami: 5363-I-259/11

škatla s 60 tabletami: 5363-I-260/11

Risperidon Teva 2 mg filmsko obložene tablete

škatla z 20 tabletami: 5363-I-261/11

škatla s 60 tabletami: 5363-I-262/11

Risperidon Teva 3 mg filmsko obložene tablete

škatla z 20 tabletami: 5363-I-263/11

škatla s 60 tabletami: 5363-I-264/11

Risperidon Teva 4 mg filmsko obložene tablete

škatla z 20 tabletami: 5363-I-265/11

škatla s 30 tabletami: 5363-I-266/11

škatla s 60 tabletami: 5363-I-267/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

30.04.2010

10. DATUM IZDAJE REVIZIJE BESEDILA

30.04.2010