

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Risperidon Arrow, 1 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg risperidona.
Pomožna snov: 53,10 mg laktoze monohidrat.

Risperidon Arrow 2 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg risperidona.
Pomožna snov: 106,20 mg laktoze monohidrat.

Risperidon Arrow 3 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg risperidona.
Pomožna snov: 159,30 mg laktoze monohidrat.

Risperidon Arrow 4 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg risperidona.
Pomožna snov: 212,40 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Risperidon Arrow 1 mg filmsko obložene tablete
Bela, podolgovata tableta z vtisom »R«, zarezo in »1« na eni ter »D« na drugi strani.

Risperidon Arrow 2 mg filmsko obložene tablete
Rumenorjava, podolgovata tableta z vtisom »R«, zarezo in »2« na eni ter »D« na drugi strani.

Risperidon Arrow 3 mg filmsko obložene tablete
Rumena, podolgovata tableta z vtisom »R«, zarezo in »3« na eni ter »D« na drugi strani.

Risperidon Arrow 4 mg filmsko obložene tablete
Zelena, podolgovata tableta z vtisom »R«, zarezo in »4« na eni ter »D« na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Risperidon Arrow se uporablja za zdravljenje shizofrenije.

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

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

Zdravilo Risperidon Arrow 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 manj razvitimi, 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 Arrow se lahko jemlje enkrat ali dvakrat na dan.

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

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

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

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

Manične epizode pri bipolarni motnji

Odrasli

Zdravilo Risperidon Arrow se daje enkrat na dan. Začetni odmerek zdravila Risperidon Arrow je 2 mg. Če je klinično potrebno, lahko odmerek prilagajamo, vendar le v časovnem intervalu, ki ni manjši od 24 ur. Odmerek povečujemo za 1 mg na dan. Risperidon se lahko daje v odmerkih je od 1 mg 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 maničnimi epizodami, niso bili preiskovani.

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

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Lahko ga individualno povečujemo po 0,5 mg dvakrat na dan do odmerka 1 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 motnjo, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Dolgotrajna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco

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

Pri dolgotrajno agresivnih bolnikih z Alzheimerjevo demenco se zdravilo Risperidon Arrow 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 Arrow redno ocenjevati in upravičiti.

Z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih, mlajših od 5 let, ni dovolj izkušenj, zato uporaba zdravila Risperidon Arrow 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 zvečano 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 Arrow v tej skupini bolnikov moramo biti previdni.

Način uporabe

Zdravilo Risperidon Arrow je namenjeno peroralni uporabi. Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Risperidon Arrow.

Priporočljivo je postopno ukinjanje. Po nenadni ukinitvi velikih odmerkov antipsihotikov so zelo redko poročali o akutnih odtegnitvenih simptomih, vključno s slabostjo, bruhanjem, znojenjem 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 Arrow uvajamo ob sočasnem zmanjševanju predhodnega antipsihotičnega zdravila. Kadar prehajamo iz depo antipsihotika, če je to medicinsko utemeljeno, začnemo zdravljenje z zdravilom Risperidon Arrow 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

Povečana smrtnost pri starejših bolnikih z demenco

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 Arrow, 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 Arrow v primerjavi s 3,1 % v skupini, ki je

prejemala 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 študij, so pokazali, da je tveganje za smrt pri starejših bolnikih z demenco, ki so se zdravili s klasičnimi antipsihotiki, tudi 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 boleznim 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 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 določitvijo 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 risperidon, ugotovili značilno večjo pojavnost cerebrovaskularnih neželenih dogodkov (približno 3-kratno povečanje), 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 risperidon uporabljati previdno.

V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo demenco 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 risperidonom, 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 Arrow se uporablja za kratkotrajno zdravljenje dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, pri katerih so se ne-farmakološki ukrepi izkazali za delno uspešne ali neuspešne in obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

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

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 je razmisliti o zmanjšanju 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.

Venski tromboembolizem (VTE)

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

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Pri uporabi antipsihotikov so poročali tudi o pojavu nevroleptičnega malignega sindroma s hipertermijo, z rigidnostjo mišic, avtonomno nestabilnostjo, motnjo zavesti in s povečano koncentracijo serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni simptomi vključujejo mioglobinurijo (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. Če se pojavijo naštetni simptomi, je treba ukiniti vsa antipsihotična zdravila, vključno z risperidonom. V tem primeru prenehamo uporabljati vsa antipsihotična zdravila, tudi zdravilo Risperidon Arrow.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimimi telesci

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ali z demenco z Lewyjevimimi telesci je treba pri predpisovanju antipsihotikov, vključno z zdravilom Risperidon Arrow, pretehtati pričakovane koristi in tveganja zdravljenja, saj se Parkinsonova bolezen lahko ob jemanju risperidona poslabša. Tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in povečane občutljivosti na

antipsihotična zdravila je pri obeh skupinah bolnikov večje; ti bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Povečana občutljivost na antipsihotična zdravila se poleg ekstrapiramidnih znakov kaže kot zmedenost, otopelost, nesigurnost pri hoji s pogostimi padci.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem z risperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni ali poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. V nekaterih primerih so že pred tem poročali o zvečanju telesne mase, kar je lahko tudi dejavnik tveganja. O povezavi s ketoacidozo so poročali zelo redko, o diabetični komi pa redko. Skladno s smernicami za antipsihotična zdravila se priporoča ustrezno klinično spremljanje. Bolnike, ki prejemajo atipične antipsihotike, vključno z risperidonom, je treba spremljati glede simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost), pri bolnikih s sladkorno boleznijo pa je treba redno spremljati ali je sladkorna bolezen ustrezno nadzorovana.

Povečanje telesne mase

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

Hiperprolaktinemija

Na podlagi študij tkivnih kultur sklepajo, da prolaktin lahko vzpodbudi 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 risperidona 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 risperidona 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 risperidona na alfa receptorje se lahko pojavi priapizem.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo, da v telesu motijo center za sposobnost zmanjševanja telesne temperature. Kadar se risperidon predpisuje bolnikom s stanji, ki lahko prispevajo k zvečanju 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 preučevan.

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 odmerjanje pri otrocih in mladostnikih glejte poglavje 4.2.

Pomožne snovi

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

Možnost vpliva zdravila Risperidon Arrow 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, opiodi, antihistaminiki in benzodiazepine uporabljati previdno.

Risperidon 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.

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

Risperidon ne vpliva na farmakokinetične parametre litija, valproata, digoksina ali topiramata.

Možnost vpliva drugih zdravil na delovanje zdravila Risperidon Arrow

Ugotovili so, da karbamazepin zmanjša 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 odmerek risperidona ponovno oceniti.

Fluoksetin in paroksetin, zaviralca CYP2D6, povečata koncentracijo v plazmi, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije. Verjetno tudi ostali zaviralci CYP 2D6, kot je kinidin, na podoben način vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. Preden začnemo uporabljati ali ukinemo fluoksetin ali paroksetin, je treba odmerek risperidona ponovno oceniti.

Verapamil, zaviralec CYP 3A4 in P-gp, poveča 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 zvečajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. Amitriptilin ne vpliva na farmakokinetiko risperidona ali aktivne antipsihotične frakcije. Cimetidin in ranitidin povečata biološko uporabnost risperidona vendar samo v mejah aktivne antipsihotične frakcije. Eritromicin, zaviralec CYP 3A4, ne vpliva na farmakokinetiko risperidona in aktivne antipsihotične frakcije.

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri novorojencih, ki so bili izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Risperidon Arrow) v tretjem trimesečju nosečnosti, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, kot so ekstrapiramidni in/ali odtegnitveni simptomi, ki se po porodu lahko razlikujejo v resnosti in času trajanja. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, dihalni stiski in motnjah hranjenja. 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. Risperidon naj se uporablja med nosečnostjo le, kadar je to nujno potrebno. Če je v času nosečnosti potrebna ukinitiv, 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.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Risperidon 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 iz kliničnih preskušanj in izkušenj z zdravilom po prihodu na tržišče, o katerih so poročali. 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 ($< 1/10.000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost.

Neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost.

Preiskave

<i>Pogosti</i>	povečan prolaktin v krvi ^a , povečanje telesne mase
<i>Občasni</i>	podaljšan QT elektrokardiogram, nenormalni elektrokardiogram, povečana koncentracija transaminaz, zmanjšano število belih krvničk, zvečana telesna temperatura, povečano število eozinofilcev, zmanjšan hemoglobin, povečana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi
<i>Redki</i>	zmanjšana telesna temperatura

Srčne bolezni

<i>Pogosti</i>	tahikardija
----------------	-------------

Občasni atrioventrikularni blok, kračni blok, atrijska fibrilacija, sinusna bradikardija, palpitacije

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni anemija, trombocitopenija

Redki granulocitopenija

Neznana agranulocitoza

Bolezni živčevja

Zelo pogosti parkinsonizem^b, glavobol

Pogosti akatizija^b, vrtočlavlava, tremor^b, distonija^b, somnolenca, sedacija, letargija, diskinezija^b

Občasni neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, sinkopa, zmanjšana stopnja zavesti, cerebrovaskularni dogodki, prehodni ishemični napad, disartrijska, motnje pozornosti, hipersomnija, položajna vrtočlavlava, motnje ravnotežja, tardivna diskinezija, motnje govora, motnje v koordinaciji, hipoestezijska

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, fekaloma

Redki zapora črevesja, pankreatitis, oteklina ustnice, vnetje ustnice

Bolezni sečil

Pogosti enureza

Občasni disurija, inkontinenca urina, polakiurija

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Neznana **Odtegnitveni sindrom pri novorojencu (glejte 4.6)**

Bolezni kože in podkožja

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

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

Bolezni endokrinega sistema

<i>Redki</i>	motnje v izločanju antidiuretičnega hormona
--------------	---

Presnovne in prehranske motnje

<i>Pogosti</i>	povečan apetit, zmanjšan apetit
<i>Občasni</i>	sladkorna bolezen ^c , anoreksija, polidipsija, hiperglikemija
<i>Redki</i>	hipoglikemija
<i>Zelo redki</i>	diabetična ketoacidoza
<i>Neznana</i>	zastropitev z vodo

Infekcijske in parazitske bolezni

<i>Pogosti</i>	pljučnica, gripa, bronhitis, okužbe zgornjih dihal, okužbe urinarnega trakta
<i>Občasni</i>	vnetje sinusov, virusne infekcije, ušesne okužbe, tonzilitis, podkožni absces, vnetje srednjega ušesa, okužba očesa, lokalizirana okužba, akarodermatitis, okužba dihal, cistitis, onihomikoza
<i>Redki</i>	kronično vnetje srednjega ušesa

Žilne bolezni

<i>Občasni</i>	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje
----------------	--

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

<i>Pogosti</i>	zvišana telesna temperatura, utrujenost, periferni edem, astenija, bolečine v prsih
<i>Občasni</i>	edem obraza, motnje v telesni drži, nenormalno počutje, lenobnost, gripi podobna bolezen, žeja, nelagodje v prsih, mrazenje
<i>Redki</i>	generaliziran edem, hipotermija, odtegnitveni sindrom, hladne okončine

Bolezni imunskega sistema

<i>Občasni</i>	preobčutljivost
<i>Redki</i>	preobčutljivost za zdravilo
<i>Neznana</i>	anafilaktična reakcija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

<i>Redki</i>	zlatenica
--------------	-----------

Motnje reprodukcije in dojk

<i>Občasni</i>	amenoreja, spolna disfunkcija, motnje erekcije in ejakulacije, galaktoreja, ginekomastija, motnje menstrualnega ciklusa, izcedek iz nožnice
<i>Neznana</i>	priapizem

Psihiatrične motnje

<i>Zelo pogosti</i>	nespečnost
<i>Pogosti</i>	tesnoba, agitacija, motnje spanja
<i>Občasni</i>	stanje zmedenosti, manija, zmanjšan libido, prebujanje ponoči, živčnost

<i>Redki</i>	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, muskuloskeletalna 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, 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.

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

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, povezani z risperidonom, ki so se pojavili v kliničnih preskušanjih z risperidonom v obliki injekcij s podaljšanim sproščanjem, niso pa o njih poročali v kliničnih preskušanjih s peroralnimi oblikami risperidona. V tabeli ni tistih neželenih učinkov, ki so specifično povezani s farmacevtsko obliko ali načinom aplikacije v obliki injekcije.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi risperidona, ne pa pri uporabi peroralnih oblik risperidona, razvrščeni po organskih sistemih.

Preiskave

zmanjšanje telesne mase, zvečana gama glutamiltransferaza, zvečanje jetrnih encimov

Srčne bolezni

bradikardija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

nevtropenija

Bolezni živčevja

parestezije, krči

Očesne bolezni

blefarospazem

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

vertigo

Bolezni prebavil

zobobol, krč jezika

Bolezni kože in podkožja

ekcem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

bolečine v zadnjici

Infekcijske in parazitske bolezni

okužba spodnjih dihal, okužba, gastroenteritis, podkožni absces

Poškodbe in zastrupitve

padci

Žilne bolezni

hipertenzija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

bolečine

Psihiatrične motnje

depresija

Učinki pri celotni skupini zdravil

Kot pri ostalih antipsihotikih so med uporabo risperidona po prihodu na tržišče zelo redko poročali o primerih podaljšanja QT intervala. Ostali vplivi na srce pri tej skupini zdravil, o katerih so poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšujejo QT interval, so ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, nenadna smrt, srčni zastoj in Torsades de pointes.

Venski tromboembolizem

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

Pridobivanje telesne mase

Z združevanjem podatkov 6 do 8 tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih so primerjali odstotke odraslih bolnikov s shizofrenijo, ki so prejeli risperidon 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 risperidonu (18 %) v primerjavi s placebom (9 %). Z združevanjem podatkov 3-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanj pri odraslih bolnikih z akutno manjjo, je bilo nagnjenje za povečanje telesne mase $\geq 7\%$ na koncu preskušanja, primerljivo v skupinah, ki sta prejeli risperidon (2,5 %) in placebo (2,4 %) in je bilo rahlo večje v aktivni kontrolni skupini (3,5 %).

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

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Neželeni učinki, 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 ≥ 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 ≥ 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, povečana telesna temperatura, tremor, driska, enureza.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno so znaki in simptomi prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, posledica povečanja znanih farmakoloških učinkov risperidona. Ti vključujejo dremavost, sedacijo, tahikardijo, hipotenzijo in ekstrapiramidne simptome. Podatki, ki so na voljo, govorijo o velikem varnostnem razponu. Pri prevelikem odmerjanju so opazili podaljšanje QT intervala in konvulzije. O Torsades de pointes so poročali v povezavi s prevelikimi odmerki sočasne uporabe risperidona in paroksetina.

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

Zdravljenje

Potrebno je vzpostaviti in vzdrževati proste dihalne poti ter zagotoviti primerno oksigenacijo in ventilacijo. Če je od zaužitja zdravila minila manj kot ena ura, priporočamo izpiranje želodca (po intubaciji, če je bolnik nezavesten) ter uporabo aktivnega oglja in odvajala. Od vsega začetka moramo nadzorovati kardiovaskularni sistem. Da bi se odkrile morebitne aritmije, moramo stalno nadzorovati EKG.

Za risperidon ni specifičnega protistrupa, zato uporabljamo ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps zdravimo s primernimi ukrepi kot so intravenske tekočine in/ali simpatomimetiki. V primeru hudih ekstrapiramidnih simptomov uporabimo 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 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 katalepsije 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 so prejemale odmerke 4, 8 in 16 mg/dan boljši v celotnem rezultatu PANSS v primerjavi s skupino, ki je prejemale 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 prejemale risperidon, boljši, v primerjavi s skupino, ki je prejemale 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 prejemale 2 do 8 mg/dan risperidona ali haloperidol. Pri bolnikih, ki so prejemale risperidon je bil čas do ponovnega pojava simptomov shizofrenije, v tem časovnem obdobju, daljši kot pri tistih, ki so prejemale 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 večji kot pri placebu. Ena izmed treh študij je vključevala skupino s haloperidolom in 9-tedensko dvojno slepo vzdrževalno fazo. Sprememba skupne ocene po YMRS glede na izhodiščno vrednost je kazala na stalno izboljševanje in je bila ob 12. tednu primerljiva med risperidonom in haloperidolom.

Učinkovitost zdravljenja akutne manije z risperidonom, dodanim 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 dve skupini z odmerki od 0,5 do 4 mg/dan ter 0,5 do 2 mg/dan. Risperidon je bil statistično značilno boljši in klinično pomembnejši pri zdravljenju agresije, in manj uspešen pri zdravljenju agitacije in psihoze pri starejših bolnikih z demenco (merjeno po BEHAVE-AD (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease) in CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory 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 *Biotransformacija in izločanje*).

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 albumine in α_1 -kislil glikoproteine. Na plazemske beljakovine se veže 90 % risperidona in 77 % 9-hidroksi-risperidona.

Biotransformacija in izločanje

Citokrom CYP2D6 presnovi risperidon v 9-hidroksi-risperidon, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon. Risperidon skupaj z 9-hidroksi-risperidon 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 manjše koncentracije risperidona in večje 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 % večje 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 zvečane 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 zvečanimi 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 študiji toksičnosti pri mladih podganah, so opazili povečano smrtnost mladičev in zapoznel telesni razvoj. V 40-tedenski študiji pri mladih psih so opazili zapoznelo spolno dozorevanje. Pri odmerkih, ki so bili 3,6 krat večji od največje 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 večji od največje izpostavljenosti pri mladostnikih.

V številnih različnih testih risperidon ni bil genotoksičen. Pri študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših so opazili povečanje pogostnosti adenomov 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 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 veliki odmerki lahko povzročijo podaljšanje QT intervala, kar povezujejo s teoretičnim povečanjem tveganjem za pojav Torsade de pointes pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

koruzni škrob

koloidni brezvodni silicijev dioksid

magnezijev stearat

filmska obloga

Risperidon Arrow 1 mg filmsko obložene tablete:

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

smukec

Risperidon Arrow 2 mg filmsko obložene tablete:

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

smukec

železov (III) oksid (E172)

železov (II) oksid (E172)

Risperidon Arrow 3 mg filmsko obložene tablete:

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

kinolinsko rumeno (E104)

Risperidon Arrow 4 mg filmsko obložene tablete:

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

kinolinsko rumeno (E104)

indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 3 leta.

HDPE vsebniki: 2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

HDPE vsebniki: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s pretisnimi omoti iz PVC/PVDC in aluminijeve folije.

Pakiranja po 7, 14, 20, 21, 28, 50, 60 in 100 filmsko obloženih tablet.

HDPE vsebniki s polipropilensko navojno zaporko.

1-miligramska in 2-miligramska jakost: Pakiranja po 60, 100, 250, 500 in 1000 filmsko obloženih tablet.

3-miligramska in 4 miligramska jakost: Pakiranja po 60 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited
Unit 2, Eastman Way
Stevenage
Hertfordshire
SG1 4SZ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Risperidon Arrow 1 mg filmsko obložene tablete (20 tablet): 5363-I-1948/12
Risperidon Arrow 1 mg filmsko obložene tablete (60 tablet): 5363-I-1949/12
Risperidon Arrow 2 mg filmsko obložene tablete (20 tablet): 5363-I-1950/12
Risperidon Arrow 2 mg filmsko obložene tablete (60 tablet): 5363-I-1951/12
Risperidon Arrow 3 mg filmsko obložene tablete (20 tablet): 5363-I-1952/12
Risperidon Arrow 3 mg filmsko obložene tablete (60 tablet): 5363-I-1953/12
Risperidon Arrow 4 mg filmsko obložene tablete (20 tablet): 5363-I-1954/12
Risperidon Arrow 4 mg filmsko obložene tablete (60 tablet): 5363-I-1955/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

12. 5. 2008 (pakiranja po 20 filmsko obloženih tablet), 10. 3. 2009 (pakiranja po 60 filmsko obloženih tablet)/14. 10. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 1. 2012