

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rispons 1 mg filmsko obložene tablete
Rispons 2 mg filmsko obložene tablete
Rispons 3 mg filmsko obložene tablete
Rispons 4 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta Rispons 1 mg vsebuje 1 mg risperidona
Ena filmsko obložena tableta Rispons 2 mg vsebuje 2 mg risperidona
Ena filmsko obložena tableta Rispons 3 mg vsebuje 3 mg risperidona
Ena filmsko obložena tableta Rispons 4 mg vsebuje 4 mg risperidona

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta Rispons 1 mg vsebuje 61 mg brezvodne laktoze
Ena filmsko obložena tableta Rispons 2 mg vsebuje 123 mg brezvodne laktoze
Ena filmsko obložena tableta Rispons 3 mg vsebuje 184 mg brezvodne laktoze
Ena filmsko obložena tableta Rispons 4 mg vsebuje 245 mg brezvodne laktoze

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete

Rispons 1 mg tablete: bele, ovalne, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete s prelomno zarezo, označene z oznako "T1", velike 8 x 5 mm. Tableto je mogoče razdeliti na enaki polovici.
Rispons 2 mg tablete: bele, ovalne, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete s prelomno zarezo, označene z oznako "T2", velike 10 x 5 mm. Tableto je mogoče razdeliti na enaki polovici.
Rispons 3 mg tablete: bele, ovalne, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete s prelomno zarezo, označene z oznako "T3", velike 11 x 6,5 mm. Tableto je mogoče razdeliti na enaki polovici.
Rispons 4 mg tablete: bele, ovalne, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete s prelomno zarezo, označene z oznako "T4", velike 14 x 7,5 mm. Tableto je mogoče razdeliti na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rispons je indicirano za zdravljenje shizofrenije.

Zdravilo Rispons je indicirano za zdravljenje obdobj zmerne do hude manije, povezanih z bipolarno motnjo.

Zdravilo Rispons je indicirano za kratkotrajno (do 6-tedensko) zdravljenje persistirajoče agresivnosti pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, ki se ne odzovejo na nefarmakološke načine, obenem pa obstaja tveganje, da bi poškodovali sebe ali druge.

Zdravilo Rispons je indicirano za kratkotrajno (do 6-tedensko) zdravljenje persistirajoče agresivnosti v okviru motnje obnašanja pri otrocih od 5. leta starosti in mladostnikih s podpovprečnim intelektualnim delovanjem ali duševno zaostalostjo, diagnosticirano po merilih DSM-IV, če izrazitost agresivnega ali drugačnega motečega vedenja zahteva farmakološko zdravljenje. Farmakološko zdravljenje mora biti integralen del bolj celovitega programa zdravljenja, ki vključuje psihosocialno in vzgojno ukrepanje. Priporočljivo je, da risperidon predpiše specialist za otroško nevrologijo in otroško in adolescentno psihiatrijo ali zdravnik, ki je dobro seznanjen z zdravljenjem motnje obnašanja pri otrocih in mladostnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Shizofrenija

Odrasli

Zdravilo Rispons je mogoče uporabljati enkrat ali dvakrat na dan.

Bolnik naj začne z 2 mg risperidona na dan. Odmerek je mogoče drugi dan povečati na 4 mg. Kasneje je mogoče odmerjanje ohraniti nespremenjeno ali ga še naprej individualno prilagajati posamezniku, če je treba. Večini bolnikov koristijo dnevni odmerki med 4 in 6 mg. Za nekatere bolnike so lahko primerni počasnejša faza titriranja ter manjši začetni in vzdrževalni odmerek.

Odmerki nad 10 mg na dan niso učinkovitejši od manjših odmerkov, lahko pa povečajo pogostnost ekstrapiramidnih simptomov. Varnost odmerkov, večjih od 16 mg na dan, ni ocenjena, zato tolikšni odmerki niso priporočljivi.

Starejši

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Ta odmerek je mogoče individualno prilagajati po 0,5 mg dvakrat na dan do 1 do 2 mg dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

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

Obdobja manije pri bipolarni motnji

Odrasli

Zdravilo Rispons je treba uporabljati enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti z 2 mg risperidona. Če je indicirana prilagoditev odmerka, jo je treba narediti v presledkih, ki niso krajši od 24 ur, in s povečevanjem po 1 mg na dan. Risperidon je mogoče uporabljati v prilagodljivih odmerkih v razponu od 1 do 6 mg na dan, da bi optimizirali učinkovitost in prenašanje pri posameznem bolniku. Pri bolnikih z maničnimi epizodami niso raziskani dnevni odmerki nad 6 mg risperidona.

Kot velja za vsa simptomatska zdravljenja, je treba nadaljnjo uporabo zdravila Rispons stalno ocenjevati in preverjati njeno upravičenost.

Starejši

Priporočen je začetni odmerek 0,5 mg dvakrat na dan. Ta odmerek je mogoče individualno prilagajati po 0,5 mg dvakrat na dan do 1 do 2 mg dvakrat na dan. Kliničnih izkušenj pri starejših bolnikih je malo, zato je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

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

Persistirajoča agresivnost pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco

Priporočen je začetni odmerek 0,25 mg dvakrat na dan. Če je treba, je mogoče ta odmerek individualno povečevati po 0,25 mg dvakrat na dan, a ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 0,5 mg dvakrat na dan, nekaterim bolnikom pa lahko koristijo odmerki do 1 mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih s persistirajočo agresivnostjo pri Alzheimerjevi demenci se zdravila Rispons ne sme uporabljati več kot 6 tednov. Med zdravljenjem je treba bolnike pogosto in redno ocenjevati in ponovno pretehtati potrebo po nadaljnjem zdravljenju.

Motnja obnašanja

Otroci in mladostniki v starosti od 5 do 18 let

Za bolnike s telesno maso ≥ 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,5 mg enkrat na dan. Če je treba, je mogoče ta odmerek individualno povečevati po 0,5 mg enkrat na dan, a ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 1 mg enkrat na dan. Vendar lahko nekaterim bolnikom koristijo odmerki do 0,5 mg enkrat na dan, medtem ko lahko drugi potrebujejo 1,5 mg enkrat na dan. Za bolnike s telesno maso < 50 kg, je priporočen začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan. Če je treba, je mogoče ta odmerek individualno povečevati po 0,25 mg enkrat na dan, a ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 0,5 mg enkrat na dan. Vendar lahko nekaterim bolnikom koristijo odmerki do 0,25 mg enkrat na dan, medtem ko lahko drugi potrebujejo 0,75 mg enkrat na dan.

Kot velja za vsa simptomatska zdravljenja, je treba nadaljnjo uporabo zdravila Rispons stalno ocenjevati in preverjati njeno upravičenost.

Zdravilo Rispons ni priporočljivo pri otrocih, mlajših od 5 let, ker ni izkušenj z zdravljenjem otrok s to motnjo, mlajših od 5 let.

Ledvična in jetrna okvara

Sposobnost odstranjevanja aktivne frakcije antipsihotika je pri bolnikih z okvaro ledvic manjša kot pri odraslih z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo povišano plazemsko koncentracijo proste frakcije risperidona.

Ne glede na indikacijo, je treba začetno in nadaljevalno odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter prepoloviti, titiranje odmerka po mora biti počasnejše.

Zdravilo Rispons je treba v teh skupinah bolnikov uporabljati previdno.

Način uporabe

Zdravilo Rispons je namenjeno za peroralno uporabo. Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Rispons.

V primeru prenehanja je treba odmerek zmanjševati postopoma. Zelo redko so bili po nenadnem prenehanju jemanja velikih odmerkov antipsihotičnih zdravil opisani akutni odtegnitveni simptomi, vključno z navzeo, bruhanjem, znojenjem in nespečnostjo (glejte poglavje 4.8). Ponovno se lahko pojavijo tudi psihotični simptomi in opisan je pojav motenj z nehotnimi gibi (npr. akatizije, distonije in diskinezije).

Prehod z drugih antipsihotikov.

Če je z medicinskega stališča primerno, je med uvajanjem zdravljenja z zdravilom Rispons priporočljivo postopno opuščanje prejšnjega zdravljenja. Pri prehodu z depojskih antipsihotikov, je zdravljenje z zdravilom Rispons treba uvesti namesto naslednje predvidene injekcije, če je to z medicinskega stališča primerno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z antiparkinsonskimi zdravili je treba periodično ocenjevati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši z demenco

Povečana celokupna umrljivost pri starejših z demenco

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

Sočasna uporaba s furosemidom

V kliničnih preskušanjih nadzorovanih s placebom pri starejših bolnikih z demenco so ugotovili večjo incidenco smrti pri bolnikih, ki so sočasno dobivali furosemid in risperidon (7,3 %, povprečna starost 89 let, območje 75 - 97 let) v primerjavi z bolniki, ki so dobivali samo risperidon (3,1 %, povprečna starost 84 let, območje 70- 96 let), ali samo furosemid (4,1 %, povprečna starost 80 let, območje 67 -90 let). Povečano smrtnost pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s furosemidom in risperidonom so ugotovili v dveh od opravljenih štirih kliničnih preskušanj. Sočasna uporaba risperidona z drugimi diuretiki (v glavnem z majhnimi odmerki tiazidnih diuretikov) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Ugotovili niso nobenega patofiziološkega mehanizma, ki bi pojasnjeval ta izsledek, in prav tako nobenega stalnega vzorca vzrokov smrti. Kljub temu je potrebna previdnost in pred odločitvijo za uporabo je treba pretehtati tveganja in koristi te kombinacije ali sočasnega zdravljenja z drugimi močnimi diuretiki. Incidenca smrti ni bila večja med bolniki, ki so sočasno z risperidonom jemali druge diuretike. Ne glede na način zdravljenja je dehidracija splošen dejavnik tveganja za umrljivost, zato se ji moramo pri zdravljenju starejših bolnikov z demenco izogniti.

Cerebrovaskularni neželeni dogodki (CVNU)

Opazili so približno 3-kratno povečanje tveganje za cerebrovaskularne neželene dogodke v randomiziranih preiskavanjih, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z demenco z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki. Skupni podatki šestih s placebom kontroliranih študij z risperidonom, pretežno pri starejših bolnikih (> 65 let starosti) z demenco, so pokazali, da so se CVNU (resni in ne-resni skupaj) pojavili pri 3,3 % (33/1009) bolnikov, ki so dobivali risperidon, in pri 1,2 % (8/721) tistih, ki so dobivali placebo. Razmerje verjetnosti (95 % interval zaupanja) je bilo 2,96 (1,34 do 7,50). Mehanizem za to povečanje tveganja ni znan. Povečanega tveganja ni mogoče izključiti pri uporabi drugih antipsihotičnih zdravil ali populacijah bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja 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 se bolnikov z drugimi vrstami demence razen Alzheimerjeve ne sme zdraviti z risperidonom.

Zdravniki morajo oceniti tveganja in koristi uporabe risperidona pri starejših bolnikih z demenco, upoštevaje napovednike tveganja za možgansko kap pri posameznem bolniku. Bolnikom oz. njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj nemudoma sporočijo, če opazijo znake in simptome morebitnih CVNU, npr. nenadno šibkost ali omrtvelost obraza, rok ali nog, ali težave z govorom ali vidom. Takoj je treba pretehtati vse možnosti zdravljenja, vključno s prenehanjem uporabe risperidona.

Risperidon se sme uporabljati samo kratkotrajno v primeru persistirajoče agresivnosti pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, kot dopolnilo nefarmakološkim ukrepom, ki so bili le malo učinkoviti ali neučinkoviti, obstaja pa tveganje, da bi bolnik poškodoval sebe ali druge.

Bolnike je treba redno ponovno ocenjevati in ugotoviti potrebo po nadaljnjem zdravljenju.

Ortostatska hipotenzija

Zaradi alfa-blokatorskega delovanja risperidona se lahko pojavi (ortostatska) hipotenzija, predvsem med uvodnim obdobjem titriranja odmerka. V pomarketiškem obdobju so med sočasno uporabo risperidona in antihipertenzivnih zdravil opažali klinično pomembno hipotenzijo. Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano kardiovaskularno boleznijo (npr. s srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom, prevodnimi motnjami, dehidracijo, hipovolemijo ali cerebrovaskularno boleznijo) in odmerek je treba titrirati postopoma, kot je priporočeno (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Med uporabo antipsihotičnih zdravil, vključno z risperidonom, so bile opisane levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza. Med postmarketinškim obdobjem je bila agranulocitoza zabeležena zelo redko (< 1/10.000 bolnikov).

Bolnike, ki imajo v anamnezi klinično pomembno nizko število levkocitov ali z zdravili povzročeno levkopenijo ali nevtropenijo, je treba prvih nekaj mesecev zdravljenja z risperidonom kontrolirati. Če se jim število levkocitov klinično pomembno zmanjša in za to ni drugih vzročnih dejavnikov, pride v poštev prenehanje zdravljenja z zdravilom Rispons.

Bolnike s klinično pomembno nevtropenijo je treba natančno spremljati glede zvišane telesne temperature ali drugih simptomov ali znakov okužbe; če se pojavijo takšni simptomi ali znaki, je treba bolnike nemudoma zdraviti. Bolniki s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < $1 \times 10^9/l$) morajo zdravljenje z zdravilom Rispons prekiniti in število levkocitov jim je treba kontrolirati, dokler se ne normalizira.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi (TD/EPS)

Zdravila z antagonističnim učinkom na dopaminske receptorje so povezali z nastankom tardivne diskinezije, za katero so značilni ritmični, nehotni gibi, predvsem jezika in/ali obraza. Pojav ekstrapiramidnih simptomov je dejavnik tveganja za nastanek tardivne diskinezije. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, pride v poštev prenehanje uporabe vseh antipsihotičnih zdravil.

Nevroleptični maligni sindrom (MNS)

Pri uporabi antipsihotikov je opisan pojav nevroleptični maligni sindrom, za katerega so značilni hipertermija, togost mišic, avtonomna nestabilnost, motnje zavesti in zvišanje koncentracije serumske kreatin-fosfokinaze. Med dodatnimi znaki sta lahko mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna odpoved ledvic. V takšnem primeru je treba prenehati uporabljati vsa antipsihotična zdravila, vključno z risperidonom.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevim telesci

Zdravniki morajo pretehtati tveganja in koristi, kadar bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali z demenco z Lewyjevim telesci (DLB) predpišejo antipsihotike, vključno z risperidonom. Parkinsonova bolezen se lahko med uporabo risperidona poslabša. Obe skupini bolnikov imata lahko večje tveganje nevroleptičnega malignega sindroma, pa tudi večjo občutljivost za antipsihotična zdravila; takšni bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Med znaki takšne večje občutljivosti so poleg ekstrapiramidnih simptomov lahko zmedenost, otopelost in 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 uporabljene antipsihotike se priporoča ustrezno klinično spremljanje. Bolnike, ki prejemajo atipične antipsihotike, vključno z risperidonom, je treba spremljati za simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) in bolnike s sladkorno boleznijo je treba redno spremljati glede poslabšanja nadzora glukoze.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi risperidona so poročali o znatnem povečanju telesne mase. Telesno maso je potrebno redno spremljati.

Hiperprolaktinemija

Na podlagi študij tkivnih kultur sklepajo, da lahko prolaktin vzpodbuja celično rast v človeških tumorjih dojke. Čeprav doslej v kliničnih in epidemioloških študijah ni bila dokazana jasna povezanost z uporabo antipsihotikov, je potrebna previdnost pri bolnikih z relevantno anamnezo bolezni. Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih od prolaktina odvisnimi tumorji.

Podaljšanje QT

V pomarketiškem obdobju je bilo podaljšanje QT opisano zelo redko. Tako kot druge antipsihotike je treba tudi risperidon uporabljati previdno pri bolnikih z znano kardiovaskularno boleznijo, družinsko anamnezo podaljšanja QT, bradikardijo ali neravnovesju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), ker lahko povečajo tveganje za aritmični efekt; prav tako je previdnost potrebna med sočasno uporabo zdravil, ki podaljšajo interval QT.

Epileptični napadi

Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli epileptične napade (krče) ali druge motnje, ki lahko znižajo prag vzdražnosti za epileptične napade.

Priapizem

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

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotična zdravila lahko okrnijo sposobnost telesa za znižanje jedrne telesne temperature. Ustrezna skrb je potrebna pri predpisovanju risperidona bolnikom, pri katerih se bodo pojavila stanja, ki lahko pripomorejo k zvišanju jedrne telesne temperature, npr. naporna telesna dejavnost, izpostavljenost veliki vročini, sočasno zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili ali dehidracija.

Antiemetični učinek

V predkliničnih študijah risperidona so opazili antiemetični učinek. Če se ta učinek pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali določenih bolezni, npr. zapore črevesa (intestinalne obstrukcije), Reyevega sindroma in možganskega tumorja.

Okvara ledvic ali jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo manjšo sposobnost odstranjevanja aktivne frakcije antipsihotika kakor odrasli z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo višjo koncentracijo proste frakcije risperidona v plazmi (glejte poglavje 4.2).

Venski tromboembolizem (VTE)

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venskega tromboembolizma (VTE). Ker imajo bolniki, zdravljeni z antipsihotiki, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je treba pred in med zdravljenjem z risperidonom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in uvesti preventivne ukrepe.

Sindrom medoperacijske ohlapnosti šarenice (IFIS)

Med operacijo katarakte so pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa 1a, vključno z risperidonom, opazili sindrom medoperacijske ohlapnosti šarenice (IFIS – *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) (glejte poglavje 4.8).

Sindrom medoperacijske ohlapnosti šarenice lahko poveča tveganje za očesne zaplete med operacijo in po njej. Oftalmolog, ki operira, mora biti pred operacijo seznanjen s tem, da bolnik uporablja ali je uporabljal zdravila, ki delujejo kot antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa 1a. Morebitna korist prenehanja zdravljenja z blokatorjem alfa 1 pred operacijo katarakte ni ugotovljena in jo je treba pretehtati glede na tveganje, ki ga pomeni prenehanje antipsihotičnega zdravljenja.

Otroci in mladostniki

Preden zdravnik predpiše risperidon otroku ali mladostniku z motnjo obnašanja, mora v celoti oceniti telesne in socialne vzroke agresivnega vedenja, npr. bolečine ali neustrezne zahteve okolja.

V tej populaciji je zaradi možnih posledic na sposobnost učenja treba natančno nadzirati sedativni učinek risperidona. Sprememba časa uporabe risperidona lahko izboljša vpliv sedacije na pozornost pri otrocih in mladostnikih.

Risperidon je bil povezan s povečanjem povprečne telesne mase in indeksa telesne mase (ITM). Priporočeno je spremljanje telesne mase bolnika pred začetkom zdravljenja in v času zdravljenja. Med dolgotrajnimi odprtimi podaljšanimi študijami so bile spremembe višine znotraj pričakovanih norm, ustreznih za starost. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in telesno višino ni dovolj raziskan.

Zaradi možnih učinkov dolgotrajne hiperprolaktinemije na rast in spolno dozorevanje otrok in mladostnikov, je potrebno redno klinično preverjanje endokrinološkega statusa, vključno z meritvami telesne višine, mase, spolnega dozorevanja, nadziranja menstruacijskega delovanja in drugih možnih učinkov, povezanih s prolaktinom.

Med zdravljenjem z risperidonom je treba opravljati tudi redne preglede glede ekstrapiramidnih simptomov in drugih motenj gibanja.

Za specifična priporočila o odmerjanju pri otrocih in mladostnikih glejte poglavje 4.2.

Pomožne snovi

Filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze in galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tako kot pri drugih antipsihotikih, je potrebna previdnost pri predpisovanju risperidona z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid, amiodaron, sotalol), tricikličnimi antidepresivi (npr. amitriptilin), tetracikličnimi antidepresivi (npr. maprotilin), nekaterimi antihistaminiki, drugimi antipsihotiki, nekaterimi antimalariki (npr. kinin in meflokin) ter z zdravili, ki povzročajo neravnovesje elektrolitov (hipokaliemijo, hipomagneziemijo), bradikardijo ali zavirajo presnovo

risperidona v jetrih. Ta seznam je indikativen in ne vsebuje vseh zdravil.

Možnost vpliva zdravila Rispons na delovanje drugih zdravil

Risperidon je treba zaradi tveganja sedacije previdno uporabljati v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi snovmi, zlasti alkoholom, opiat, antihistaminiki in benzodiazepini.

Risperidon lahko zavira učinek levodope in drugih dopaminskih agonistov. Če je ta kombinacija potrebna, zlasti v zadnjem stadiju Parkinsonove bolezni, je treba predpisati najmanjši učinkoviti odmerek obeh zdravil.

V pomarketiškem obdobju so med sočasno uporabo risperidona in antihipertenzivnih zdravil zabeležili klinično pomembno hipotenzijo.

Risperidon ne kaže klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko litija, valproata, digoksina ali topiramata.

Možnost vpliva risperidona na delovanje drugih zdravil

Ugotovljeno je, da karbamazepin znižuje plazemsko koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podobne učinke lahko pričakujemo pri npr. rifampicinu, fenitoinu in fenobarbitalu, ki inducirajo CYP 3A4 jetrne encime in P-glikoprotein. V primeru uvedbe ali prenehanja uporabe karbamazepina ali drugih induktorjev jetrnih encimov CYP 3A4/P-glikoproteina (P-gp), mora zdravnik ponovno oceniti odmerjanje risperidona.

Fluoksetin in paroksetin, zaviralca CYP 2D6, zvišata koncentracijo risperidona v plazmi, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije. Verjetno je, da lahko drugi zaviralci CYP 2D6, npr. kinidin, podobno vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. V primeru uvedbe ali prenehanja sočasnega zdravljenja s fluoksetinom ali paroksetinom mora zdravnik ponovno oceniti odmerjanje risperidona.

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

Galantamin in donepezil ne vplivata klinično pomembno na farmakokinetiko risperidona in aktivne antipsihotične frakcije.

Fenotiazini, tricikličnimi antidepresivi in nekateri zaviralci beta lahko zvišajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa tudi koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. Amitriptilin ne vpliva na farmakokinetiko risperidona ali aktivne antipsihotične frakcije. Cimetidin in ranitidin povečata biološko uporabnost risperidona, ampak le v mejah aktivne antipsihotične frakcije. Eritromicin, zaviralec CYP 3A4, ne vpliva na farmakokinetiko risperidona in aktivne antipsihotične frakcije.

Kombinirana uporaba psihostimulansov (npr. metilfenidata) z risperidonom pri otrocih in mladostnikih ni vplivala na farmakokinetiko in učinkovitosti risperidona.

Glejte poglavje 4.4 za informacije o večji umrljivosti starejših bolnikov z demenco med sočasnim zdravljenjem s furosemidom.

Sočasna uporaba peroralnega risperidona s paliperidonom ni priporočljiva, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona in tako lahko kombinacija obeh povzroči aditivno izpostavljenost aktivni antipsihotični frakciji.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene predvsem pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi risperidona pri nosečnicah. Risperidon v študijah na živalih ni bil teratogen, opazili pa so druge vrste reproduktivnih toksičnih učinkov (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Rispons), obstaja tveganje za neželene učinke, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se po porodu lahko razlikujejo po izrazitosti in trajanju. Opisani so primeri agitiranosti, hipertonijske, hipotonijske, tremorja, zaspanosti, dihalne stiske ali motenj pri hranjenju. Zato je treba novorojenčke skrbno nadzorovati.

Zdravilo Rispons 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 je treba prednosti dojenja pretehtati glede na možna tveganja za otroka.

Plodnost

Tako kot drugi antagonisti dopaminskih receptorjev D2 tudi zdravilo Rispons zviša koncentracijo prolaktina. Hiperprolaktinemija lahko zavre hipotalamični GnRH in tako zmanjša izločanje gonadotropinov iz hipofize. To lahko zavre reproduktivno funkcijo, ker tako pri bolnicah kot pri bolnikih okrne nastajanje steroidov v spolnih žlezah.

V predkliničnih študijah niso opazili relevantnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Risperidon lahko ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zaradi možnega vpliva na živčevje in vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler se ne ugotovi njihove občutljivosti na zdravilo..

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše opisani neželeni učinki zdravila (incidenca $\geq 10\%$) so parkinsonizem, sedacija/somnolenca, glavobol in nespečnost.

Med neželenimi učinki, za katere se zdi, da so povezani z odmerkom, sta parkinsonizem in akatizija.

V nadaljevanju so navedeni vsi neželeni učinki, opisani v kliničnih preskušanjih in med postmarketinškim obdobjem, po kategoriji pogostnosti, ocenjeni na podlagi kliničnih preskušanj z risperidonom.

Uporabljeni so naslednji izrazi in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinek				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		pljučnica, bronhitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis, okužba sečil, okužba ušesa, gripa	okužba dihal, cistitis, okužba oči, tonzilitis, onihomikoza, flegmona lokalizirana okužba, virusna okužba,	okužba	

			akrodermatitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			nevtropenija, zmanjšanje števila levkocitov, trombocitopenija, anemija, znižanje hematokrita, povečanje števila eozinofilcev	agranulocitoza ^c	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	anafilaktična reakcija ^c	
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ^a		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu	
Presnovne in prehranske motnje		povečanje telesne mase, povečan apetit, zmanjšanje teka	sladkorna bolezen ^b , hiperglikemija, polidipsija, zmanjšanje telesne mase, neješčnost, zvišanje holesterola v krvi	zastrupitev z vodo ^c , hipoglikemija, hiperinsulinemija ^c , zvišanje trigliceridov v krvi	diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	nespečnost ^d	motnje spanja, agitiranost, potrlost, anksioznost	manija, stanje zmedenosti, manjši libido, živčnost, nočne more	otopela čustva, anorgazmija	
Bolezni živčevja	sedacija/zasp anost, parkinsonizem ^d , glavobol	akatzizija ^d , distonija ^d , omotica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, ishemija možganov, neodzivnost za dražljaje, izguba zavesti, deprimirana raven zavesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, motnja ravnotežja, nenormalna koordinacija, posturalna omotica, motnje pozornosti, dizartrija, spremenjen okus, hipestezija, parestezije	maligni nevroleptični sindrom, cerebrovaskularne motnje, diabetična koma, nihanje glave	
Očesne bolezni		zamegljen vid, konjunktivitis	fotofobija, suho oko, močnejše solzenje, očesna hiperemija	glavkom, motnja gibanja zrkel, kroženje zrkel, kraste na robu vek, sindrom ohlapnosti šarenice (medoperacijski) ^c	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami			vrtočlavica, tinitus, bolečine v ušesu		

labirinta					
Srčne bolezni		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, motnja prevajanja, podaljšanje QT na elektrokardiogramu, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitacije	sinusna aritmija	
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje	pljučna embolija, venska tromboza	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinaln ega prostora		dispneja, faringo- laringealna bolečina, kašelj, epistaksa, zamašenost nosu	aspiracijska pljučnica, pljučna kongestija, kongestija dihal, hropci, piskajoče dihanje, disfonija, dihalna motnja	sindrom apneje med spanjem, hiperventilacija	
Bolezni prebavil		bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtost, driska, dispepsija, suha usta, zobobol	inkontinenca blata, fekalom, gastroenteritis, disfagija, flatulenca	pankreatitis, zapora črevesa, oteklost jezika, heilitis	ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišanje transaminaz, zvišanje gama- glutamyltransferaze, zvišanje jetrnih encimov	zlatenica	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, eritem	urtikarija, srbenje, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suha koža, obarvanje kože, akne, seboroični dermatitis, kožne motnje, kožne lezije	medikamentozen izpuščaj, prhljaj	angioedem
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		spazmi mišic, mišično- skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgija	zvišana kreatin- fosfokinaza v krvi, nenormalna drža, okorelost sklepov, oteklost sklepov, šibkost mišic, bolečine v vratu	rabdomioliza	
Bolezni sečil		inkontinenca urina	polakisurija, zastoj urina, dizurija		
Nosečnost, puerperij in stanja pri novorojenčk u				sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku ^c	
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija, motnja ejakulacije, amenoreja, menstruacijske motnje ^d , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečine v	priapizem ^c , zapoznela menstruacija, nabreklost dojk, povečanje dojk, izcedek iz dojk	

			dojkah, nelagodje v dojkah, izcedek iz nožnice		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edemi ^d , pireksija, bolečina v prsih, astenija, utrujenost, bolečine	edem obraza, mrzlica, zvišana telesna temperatura, nenormalna hoja, žeja, nelagodje v prsih, splošno slabo počutje, nenormalno počutje, nelagodje	hipotermija, znižana telesna temperatura, hlad periferno, sindrom odtegnitve zdravila, zatrdlina ^c	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti postopkov		padec	bolečina ob postopku		

^a Hiperprolaktinemija lahko v nekaterih primerih povzroči ginekomastijo, menstruacijske motnje, amenorejo in galaktorejo.

^b V preskušanih, kontroliranih s placebom, je bila sladkorna bolezen opisana pri 0,18 % bolnikov, zdravljenih z risperidonom, in pri 0,11 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Celotna incidenca v vseh kliničnih preskušanih je bila pri vseh bolnikih, zdravljenih z risperidonom, 0,43 %.

^c Ni opaženo v kliničnih študijah z risperidonom, opaženo pa med postmarketinškim obdobjem uporabe risperidona.

^d Pojavi se lahko ekstrapiramidna motnja: **Parkinsonizem** (prekomerno izločanje slin, mišično-skeletna togost, parkinsonizem, slinjenje, rigidnost s fenomenom zobatega kolesa, bradikinezija, hipokinezija, obraz kot maska, napetost mišic, akinezija, nuhalna togost, togost mišic, parkinsonska hoja, in nenormalen glabelarni refleks, parkinsonski tremor v mirovanju), **akatzizija** (akatzizija, nemir, hiperkinezija, in sindrom nemirnih nog), tremor, **diskinezija** (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetoza, atetoza, in mioklonus), distonija. **Distonija** vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nehotne kontrakcije mišic, kontrakturo mišic, blefarospazem, okulogiracijo, paralizo jezika, spazem obraza, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealni spazem, plevrototonus, spazem jezika in trizem. Opozoriti je treba, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora. **Nespečnost** vključuje: uvodno nespečnost, intermediarno nespečnost. **Konvulzije** vključujejo: konvulzije grand mal. **Menstruacijske** motnje vključujejo: neredno menstruacijo, oligomenorejo. **Edemi** vključujejo: generalizirane edeme, periferne edeme, testaste edeme.

Neželeni učinki, zabeleženi s formulacijami paliperidona

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato so značilnosti neželenih učinkov teh dveh spojin (tako za peroralne oblike kot za oblike za injiciranje) medsebojno pomembne. Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so med uporabo paliperidona zabeležili naslednje neželene učinke, ki jih je zato mogoče pričakovati tudi med uporabo zdravila Rispons.

Srčne bolezni sindrom posturalne ortostatske tahikardije.

Učinki skupine

Tako kot pri drugih antipsihotikih so tudi med uporabo risperidona v postmarketinškem obdobju poročali o zelo redkih primerih podaljšanja QT. Med drugimi učinki skupine na srce, opisanimi pri antipsihotikih, ki podaljšujejo interval QT, so ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, nenadna smrt, zastoj srca in *torsades de pointes*.

Venska trombembolija

Med uporabo antipsihotičnih zdravil so opisani primeri venske trombembolije (pogostnost ni znana), vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze.

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 Rispons 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 Rispons (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 zdravilo Rispons (2,5 %) in placebo (2,4 %) in je bilo rahlo višje v aktivni kontrolni skupini (3,5 %).

V populaciji otrok in mladostnikov z motnjo obnašanja in drugimi motečimi vedenjskimi motnjami, se je telesna masa v dolgotrajnih študijah po 12 mesecih zdravljenja povečala za povprečno 7,3 kg. Pri normalnih otrocih je pričakovano pridobivanje telesne mase v starosti od 5 do 12 let od 3 do 5 kg na leto. V starosti od 12 do 16 let se povečevanje za 3 do 5 kg na leto ohrani pri dekletih, fantje pa pridobijo približno 5 kg na leto.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Spodaj so navedeni neželeni učinki, opisani z večjo incidenco pri starejših bolnikih z demenco in pediatričnih bolnikih kot v odraslih populacijah:

Starejši bolniki z demenco

Prehodni ishemični napad cerebrovaskularni inzulit sta bila neželena učinka, ki sta bila v kliničnih preskušanjih pri starejših bolnikih z demenco opisana s pogostnostjo 1,4 % (prvi) in 1,5 % (drugi). Poleg tega so bili naslednji neželeni učinki pri starejših bolnikih z demenco opisani s pogostnostjo $\geq 5\%$ in vsaj dvakrat pogosteje kot v drugih odraslih populacijah: okužbe sečil, periferni edemi, letargija in kašelj.

Pediatrična populacija

Na splošno se pričakuje pri otrocih enake neželene učinke kot pri odraslih.

Naslednji neželeni učinki so bili pri pediatričnih bolnikih (v starosti od 5 do 17 let) opisani s pogostnostjo $\geq 5\%$ in vsaj dvakrat pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih: zaspanost/sedacija, utrujenost, glavobol, povečan apetit, bruhanje, okužba zgornjih dihal, zamašenost nosu, bolečine v trebuhu, omotica, kašelj, pireksija, tremor, driska in enureza.

Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in višino ni bil ustrezno raziskan (glejte poglavje 4.4, podpoglavje Otroci in mladostniki).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno so bili opisani znaki in simptomi prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, posledica zvečanja znanih farmakoloških učinkov risperidona. Med njimi so zaspanost in sedacija, tahikardija in hipotenzija ter ekstrapiramidni simptomi. Pri prevelikem odmerjanju so poročali o podaljšanju QT dobe in konvulzijah. V

povezavi s kombiniranim prevelikim odmerjanjem risperidona in paroksetina so poročali o *torsades de pointes*.

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

Zdravljenje

Zagotovite in vzdržujte proste dihalne poti ter poskrbite za ustrezno oksigenacijo in ventilacijo. Izpiranje želodca (po intubaciji, če je bolnik nezavesten) in uporaba aktivnega oglja ter odvajala pride v poštev le v primeru, če je bilo zdravilo zaužito pred manj kot eno uro. Kardiovaskularni nadzor se mora začeti takoj in mora vključevati stalno elektrokardiografsko spremljanje, da bi odkrili morebitne motnje srčnega ritma.

Specifičnega antidota za risperidon ni, zato je treba uvesti ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulacijski kolaps je treba zdraviti z ustreznimi ukrepi, npr. intravenskimi tekočinami in/ali simpatikomimetičnimi zdravili. V primeru hudih ekstrapiramidnih simptomov je treba uporabiti antiholinergično zdravilo. Natančen zdravniški nadzor in spremljanje sta potrebna, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX08

Mehanizem delovanja

Risperidon je selektiven monaminergičen antagonist z edinstvenimi lastnostmi. Ima veliko afiniteto za serotonergične receptorje 5-HT₂ in dopaminergične receptorje D₂. Veže se tudi na adrenergične receptorje alfa₁ in – z manjšo afiniteto – na histaminergične receptorje H₁ in adrenergične receptorje alfa₂. Risperidon nima afinitete za holinergične receptorje. Čeprav je risperidon močan antagonist D₂, za katerega velja, da izboljša pozitivne simptome shizofrenije, v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki manj zavre motorično aktivnost in manj inducira katepsijo. Uravnotežen centralni serotoninski in dopaminski antagonizem lahko zmanjša nagnjenost k ekstrapiramidnim neželenim učinkom in razširi terapevtsko delovanje na negativne in afektivne simptome shizofrenije.

Farmakodinamični učinki

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost risperidona za kratkotrajno zdravljenje shizofrenije je bila ugotovljena v štirih od 4- do 8-tedenskih študijah; te študije so zajele več kot 2500 bolnikov, ki so izpolnjevali merila DSM-IV za shizofrenijo. V 6-tedenskem s placebom kontroliranim preskušanju, ki je obsegalo titriranje risperidona v odmerkih do 10 mg/dan in uporabo dvakrat na dan, je bil risperidon po celotnem seštevku BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) boljši od placeba. V 8-tedenskem s placebom kontroliranim preskušanju, ki je obsegalo štiri stalne odmerke risperidona (2, 6, 10 in 16 mg/dan; uporaba dvakrat na dan), so bile vse štiri skupine z risperidonom po celotnem seštevku PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) boljše od placeba. V 8-tedenskem preskušanju primerjave odmerkov, ki je obsegalo pet stalnih odmerkov risperidona (1, 4, 8, 12 in 16 mg/dan; uporaba dvakrat na dan), so bile skupine s 4, 8 in 16 mg risperidona na dan po celotnem seštevku PANSS boljše od skupine, ki je dobivala odmerek 1 mg risperidona. V 4-tedenskem s placebom kontroliranim preskušanju primerjave odmerkov, ki je obsegalo dva stalna odmerka risperidona (4 in 8 mg/dan; uporaba enkrat na dan), sta bili obe skupini z risperidonom boljši od placeba po več merah PANSS, vključno s celotnim PANSS in mero odziva (> 20 % zmanjšanje celotnega seštevka PANSS). V dolgotrajnejšem preskušanju so odrasle ambulantne bolnike, ki so pretežno izpolnjevali merila DSM-IV za shizofrenijo in so bili vsaj 4 tedne klinično stabilni na nekem antipsihotičnem zdravilu, randomizirali na

risperidon v odmerku 2 mg ali 8 mg na dan ali na haloperidol; bolnike so 1 do 2 leti spremljali glede recidiva. Bolniki, ki so dobivali risperidon, so imeli med tem obdobjem značilno daljši čas do recidiva kot bolniki, ki so dobivali haloperidol.

Obdobja manije pri bipolarni motnji

Učinkovitost monoterapije z risperidonom za akutno zdravljenje obdobja manije, povezanih z bipolarno motnjo I je bila dokazana v treh dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah monoterapije, pri približno 820 bolnikih, ki so imeli bipolarno motnjo I po merilih DSM-IV. V treh študijah se je risperidon v odmerku od 1 do 6 mg na dan (začetni odmerek je bil v dveh študijah 3 mg in v eni študiji 2 mg) izkazal za značilno boljšega od placeba, kar zadeva vnaprej opredeljeno primarno končno točko, tj. spremembo celotnega seštevka YMRS (*Young Mania Rating Scale*) po 3 tednih v primerjavi z izhodiščem. Sekundarni izidi učinkovitosti so se na splošno skladali s primarnim izidom. Odstotek bolnikov, ki se jim je celotni seštevke YMRS od izhodišča do končne točke po 3 tednih zmanjšal za $\geq 50\%$, je bil z risperidonom značilno večji kot s placebom. Ena od treh študij je obsegala krak s haloperidolom in 9-tedensko dvojno slepo fazo vzdrževanja. Učinkovitost se je ohranila med celotnim 9-tedenskim obdobjem vzdrževanja. Sprememba celotnega seštevka YMRS od izhodišča je pokazala stalno izboljševanje in je bila po 12 tednih pri risperidonu in haloperidolu primerljiva.

Učinkovitost risperidona poleg stabilizatorjev razpoloženja za zdravljenje akutne manije je bila dokazana v eni od dveh 3-tedenskih dvojno slepih študij pri približno 300 bolnikih, ki so izpolnjevali merila DSM-IV za bipolarno motnjo I. V eni 3-tedenski študiji je bil risperidon v odmerkih od 1 do 6 mg/dan z začetnim odmerkom 2 mg/dan poleg litija ali valproata boljši od samega litija ali samega valproata, kar zadeva vnaprej opredeljeno primarno končno točko, tj. spremembo celotnega seštevka YMRS po 3 tednih v primerjavi z izhodiščem. V drugi 3-tedenski študiji risperidon v odmerkih od 1 do 6 mg/dan z začetnim odmerkom 2 mg/dan v kombinaciji z litijem, valproatom ali karbamazepinom ni bil boljši od samega litija, samega valproata ali samega karbamazepina, kar zadeva zmanjšanje celotnega seštevka YMRS. Možna razlaga za neuspeh v tej študiji je indukcija očistka risperidona in 9-hidroksi-risperidona s karbamazepinom, kar je povzročilo subterapevtsko koncentracijo risperidona in 9-hidroksi-risperidona. V *post hoc* analizi, iz katere je bila izključena skupina s karbamazepinom, se je risperidon v kombinaciji z litijem ali valproatom izkazal za boljšega od samega litija ali samega valproata, kar zadeva zmanjšanje celotnega seštevka YMRS.

Persistirajoča agresivnost pri demenci

Učinkovitost risperidona za zdravljenje vedenjskih in psiholoških simptomov demence, ki obsegajo vedenjske motnje, npr. agresivnost, agitiranost, psihozo, aktivnost, ter afektivne motnje, je bila dokazana v treh dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 1150 bolnikih z zmerno do hudo demenco. Ena študija je vključila stalne odmerke risperidona 0,5 mg, 1 mg in 2 mg na dan. Dve študiji s prilagodljivimi odmerki sta vključili odmerne skupine v razponu od 0,5 do 4 mg/dan (prva) in od 0,5 do 2 mg/dan (druga). Risperidon je pri starejših bolnikih z demenco pokazal statistično značilno in klinično pomembno učinkovitost pri zdravljenju agresivnosti, manj dosledno pa pri zdravljenju agitiranosti in psihoze (merjeno z lestvicama BEHAVE-AD [*Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*] in CMAI [*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*]). Terapevtski učinek risperidona je bil neodvisen od seštevka MMSE (*Mini-Mental State Examination*) (in s tem od izrazitosti demence), sedativnih lastnosti risperidona, prisotnosti ali odsotnosti psihoze ter od vrste demence (Alzheimerjeve, žilne ali mešane). (Glejte tudi poglavje 4.4)

Pediatrična populacija

Motnja obnašanja

Učinkovitost risperidona za kratkotrajno zdravljenje motečega vedenja je bila dokazana v dveh dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri približno 240 bolnikih, starih od 5 do 12 let, z diagnozo motečih vedenjskih motenj po DSM-IV ter mejnim intelektualnim delovanjem ali blago do zmerno duševno zaostalostjo/učnimi motnjami. V teh dveh študijah je bil risperidon v odmerku od 0,02 do 0,06 mg/kg/dan po 6 tednih v primerjavi z izhodiščem značilno boljši od placeba, kar zadeva vnaprej opredeljeno primarno končno točko, tj. spremembo seštevka podlestvice problemov obnašanja na lestvici N-CBRF (*Nisonger-Child Behaviour Rating Form*).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Risperidon se presnovi v 9-hidroksi-risperidon, ki ima podobno farmakološko aktivnost kot risperidon (glejte *Biotransformacija in odstranjevanje*).

Absorpcija

Risperidon se po peroralni uporabi popolnoma absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 do 2 urah. Absolutna peroralna biološka uporabnost risperidona je 70 % (koeficient variacije = 25 %). V primerjavi z raztopino je relativna peroralna biološka uporabnost risperidona iz tablet 94 % (koeficient variacije = 10 %). Hrana ne vpliva na absorpcijo, zato se risperidon lahko jemlje s hrano ali brez nje. Stanje dinamičnega ravnovesja risperidona je pri večini bolnikov doseženo v 1 dnevu. Stanje dinamičnega ravnovesja 9-hidroksirisperidona je doseženo po 4 do 5 dneh uporabe.

Porazdelitev

Risperidon se hitro porazdeli. Volumen porazdelitve je 1–2 l/kg. V plazmi je risperidon vezan na albumin in alfa-kisli glikoprotein. Vezava risperidona na beljakovine v plazmi je 90 %, 9-hidroksi-risperidona pa 77 %.

Biotransformacija in odstranjevanje

Risperidon se s CYP 2D6 presnovi v 9-hidroksi-risperidon, ki ima podobno farmakološko aktivnost kot risperidon. Risperidon in 9-hidroksi-risperidon oblikujeta aktivno antipsihotično frakcijo. CYP 2D6 je podvržen genetskemu polimorfizmu. Izraziti metabolizatorji s CYP 2D6 risperidon hitro pretvorijo v 9-hidroksi-risperidon, slabi metabolizatorji s CYP 2D6 pa ga pretvorijo veliko počasneje. Čeprav imajo izraziti metabolizatorji manjšo koncentracijo risperidona in večjo koncentracijo 9-hidroksi-risperidona kot slabi metabolizatorji, je farmakokinetika risperidona in 9-hidroksi-risperidona skupaj (tj. aktivne antipsihotične frakcije) po enem in več odmerkih pri izrazitih in slabih metabolizatorjih s CYP 2D6 podobna.

Druga presnovna pot risperidona je N-dealkilacija. Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da risperidon v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira bistveno 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 uporabi se 70 % odmerka izloči v urinu in 14 % v blatu. V urinu predstavljata risperidon in 9-hidroksi-risperidon od 35 do 45 % odmerka. Ostanek so neaktivni presnovki. Po peroralni uporabi pri psihotičnih bolnikih se risperidon odstrani z razpolovnim časom približno 3 ure. Eliminacijski razpolovni čas 9-hidroksi-risperidona in aktivne antipsihotične frakcije je 24 ur.

Linearnost/nelinearnost

V območju terapevtskih odmerkov je koncentracija risperidona v plazmi sorazmerna odmerku.

Starejši, jetrna in ledvična okvara

Študija enkratnega odmerka je pri starejših pokazala povprečno 43 % večjo plazemsko koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije, 38 % daljši razpolovni čas in 30 % zmanjšanje očistka aktivne antipsihotične frakcije. Pri bolnikih z insuficienco ledvic so ugotovili za povprečno 60 % večjo plazemsko koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije in zmanjšan očistek aktivne antipsihotične frakcije. Pri bolnikih z insuficienco jeter je bila koncentracija risperidona v plazmi normalna, povprečna prosta frakcija risperidona v plazmi pa je bila približno 35 % večja.

Pediatrični bolniki

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

Spol, rasa in kadilske navade

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, v katerih so zdravilo začeli uporabljati pri spolno nezrelih podganah in psih, so na spolnih organih samcev in samic in na mlečnih žlezah odkrili od odmerka odvisne učinke. Ti učinki so bili povezani z večjo koncentracijo prolaktina v serumu, ki je posledica blokatorskega delovanja risperidona na dopaminske receptorje D₂. Poleg tega študije v tkivnih kulturah kažejo, da lahko prolaktin spodbudi rast celic v tumorjih človeških dojk. Risperidon pri podganah in kuncih ni bil teratogen. V reprodukcijskih študijah z risperidonom na podganah so pri starših ugotovili neželene učinke na obnašanje med parjenjem, pri mladičih pa na porodno maso in stopnjo preživetja. Pri podganah je bila intrauterina izpostavljenost risperidonu povezana s kognitivnim primanjkljajem v odrasli dobi. Drugi antagonisti dopamina, uporabljeni pri brejih živalih, so negativno vplivali na učenje in motorični razvoj mladičev.

Risperidon v skupini testov ni bil genotoksičen. V študijah peroralne kancerogenosti risperidona pri podganah in miših so opazili povečanje adenomov hipofize (miši), endokrinih adenomov pankreasa (podgane) in adenomov mlečnih žlez (pri obeh vrstah). Ti tumorji so lahko povezani s podaljšanim delovanjem na dopaminske receptorje D₂ in hiperprolaktinemijo. Pomen teh izsledkov v zvezi s tumorji pri glodalcih za tveganje pri človeku ni znan. Živalski modeli *in vitro* in *in vivo* kažejo, da lahko risperidon v velikih odmerkih podaljša interval QT, kar teoretično predstavlja večje tveganje pojava *torsades de pointes* pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Brezvodna laktoza

Mikrokristalna celuloza

Predgelirani koruzni škrob

Magnezijev stearat

Filmska obloga

Hipromeloza

Makrogol

Titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Tablete 1 mg, 2 mg, 3 mg in 4 mg:

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Tablete 1 mg, 2 mg, 3 mg in 4 mg:

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete 1 mg, 2 mg, 3 mg in 4 mg:

Pretisni omot (Al/PVC/PVDC): 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 in 100 tablet.

Steklenička iz HDPE s sikativom: 100 in 500 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group hf.
Reykjavíkurvegur 76–78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandija

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

1 mg

H/08/01362/001 (škatla s 30 tabletam (3 x 10 tablet v pretisnem omotu))

H/08/01362/002 (škatla s 6 tabletami)

H/08/01362/003 (škatla s 10 tabletami)

H/08/01362/004 (škatla s 20 tabletami)

H/08/01362/005 (škatla s 28 tabletami)

H/08/01362/006 (škatla s 50 tabletami)

H/08/01362/007 (škatla s 60 tabletami)

H/08/01362/008 (škatla s 98 tabletami)

H/08/01362/009 (škatla s 100 tabletami)

H/08/01362/010 (steklenica (HDPE) s 100 tabletami)

H/08/01362/011 (steklenica (HDPE) s 500 tabletami)

2 mg

H/08/01362/012 (škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu))

H/08/01362/013 (škatla s 6 tabletami)

H/08/01362/014 (škatla s 10 tabletami)

H/08/01362/015 (škatla s 20 tabletami)

H/08/01362/016 (škatla s 28 tabletami)

H/08/01362/017 (škatla s 50 tabletami)

H/08/01362/018 (škatla s 60 tabletami)

H/08/01362/019 (škatla s 98 tabletami)

H/08/01362/020 (škatla s 100 tabletami)

H/08/01362/021 (steklenica (HDPE) s 100 tabletami)

H/08/01362/022 (steklenica (HDPE) s 500 tabletami)

3 mg

H/08/01362/023 (škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu))

H/08/01362/024 (škatla s 6 tabletami)

H/08/01362/025 (škatla s 10 tabletami)

H/08/01362/026 (škatla s 20 tabletami)

H/08/01362/027 (škatla s 28 tabletami)

H/08/01362/028 (škatla s 50 tabletami)

H/08/01362/029 (škatla s 60 tabletami)

H/08/01362/030 (škatla s 98 tabletami)

H/08/01362/031 (škatla s 100 tabletami)
H/08/01362/032 (steklenica (HDPE) s 100 tabletami)
H/08/01362/033 (steklenica (HDPE) s 500 tabletami)

4 mg

H/08/01362/034 (škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu))
H/08/01362/035 (škatla s 6 tabletami)
H/08/01362/036 (škatla s 10 tabletami)
H/08/01362/037 (škatla s 20 tabletami)
H/08/01362/038 (škatla s 28 tabletami)
H/08/01362/039 (škatla s 50 tabletami)
H/08/01362/040 (škatla s 60 tabletami)
H/08/01362/041 (škatla s 98 tabletami)
H/08/01362/042 (škatla s 100 tabletami)
H/08/01362/043 (steklenica (HDPE) s 100 tabletami)
H/08/01362/044 (steklenica (HDPE) s 500 tabletami)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 03. 10. 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 06. 03. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.11.2014