

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rispolux 1 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 1 mg risperidona.

Ena 125-ml steklenica vsebuje 100 ml peroralne raztopine, kar ustreza 100 mg risperidona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml peroralne raztopine vsebuje 2,0 mg benzojske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Zdravilo Rispolux 1 mg/ml peroralna raztopina je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Risperidon je namenjen zdravljenju shizofrenije.

Risperidon je namenjen zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarnimi motnjami.

Risperidon je namenjen kratkotrajnemu zdravljenju (do 6 tednov) persistentne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo demenco Alzheimerjevega tipa, ki se ne odziva na nefarmakološko zdravljenje in kadar obstaja tveganje, da bolnik poškoduje sebe ali druge.

Risperidon je namenjen kratkotrajnemu simptomatskemu zdravljenju (do 6 tednov) persistentne agresije pri vedenjskih motnjah otrok, starejših od 5 let, in mladostnikov s podpovprečnimi intelektualnimi sposobnostmi ali duševno zaostalostjo, diagnosticirano po kriterijih DSM-IV, pri katerih izrazitost agresivnega ali drugih oblik razdiralnega vedenja zahteva farmakološko zdravljenje. Farmakološko zdravljenje mora biti integralni del obsežnejšega programa zdravljenja, ki vključuje psihosocialni in vzgojni pristop. Priporočljivo je, da risperidon predpiše specialist s področja otroške nevrologije ali psihiatrije za otroke in mladostnike, oziroma zdravnik z dobrim poznavanjem vedenjskih motenj pri otrocih in mladostnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Shizofrenija

Odrasli

Risperidon lahko dajemo enkrat ali dvakrat dnevno.

Zdravljenje začnemo z 2 mg risperidona dnevno. Naslednji dan lahko odmerek povečamo na 4 mg dnevno.

V nadaljevanju zdravljenja lahko odmerek ostane nespremenjen ali pa ga po potrebi prilagodimo posameznemu bolniku. Za večino bolnikov je optimalni odmerek 4–6 mg dnevno. Pri nekaterih bolnikih je titracijska faza lahko počasnejša in jim zadostuje manjši začetni in vzdrževalni odmerek.

Odmerki, večji od 10 mg na dan, niso bili učinkovitejši od nižjih odmerkov. Večji odmerki so povezani z večjim tveganjem za pojav ekstrapiramidnih simptomov. Varnost uporabe zdravila v odmerkih, večjih od 16 mg dnevno, ni bila ovrednotena, zato uporaba takšnih odmerkov ni priporočena.

Starejši

Priporočamo, da zdravljenje začnete z 0,5 mg dvakrat dnevno. Ta odmerek lahko pri vsakem bolniku povečamo individualno (od 0,5 mg dvakrat dnevno do 1-2 mg dvakrat dnevno).

Pediatrična populacija

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

Manične epizode pri bipolarni motnji

Odrasli

Zdravljenje začnemo z 2 mg risperidona enkrat na dan. Odmerek povečamo, če je to potrebno, po 1 mg na dan in v časovnih razmakih, ki niso krajši od 24 ur. Risperidon lahko dajemo v odmerkih v razponu od 1 do 6 mg na dan. Za vsakega bolnika se odmerek prilagodi, da se doseže optimalno stopnjo učinkovitosti in primernosti odmerka. Dnevni odmerki risperidona, ki presegajo 6 mg, pri bolnikih z maničnimi epizodami niso preučevali.

Kot pri vsakem simptomatskem zdravljenju moramo tudi nadaljevanje zdravljenja z risperidonom redno ocenjevati in upravičiti.

Starejši

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Ta odmerek lahko individualno povečamo po 0,5 mg dvakrat na dan do odmerka 1 do 2 mg. Ker so klinične izkušnje pri starejših bolnikih omejene, je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

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

Persistentna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo demenco Alzheimerjevega tipa

Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg dvakrat na dan. Odmerek lahko po potrebi individualno povečamo po 0,25 mg dvakrat dnevno, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni vzdrževalni odmerek za večino bolnikov je 0,5 mg dvakrat dnevno. Vendar pa nekaterim bolnikom pomagajo odmerki do 1 mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih s persistentno agresijo pri demenci Alzheimerjevega tipa se risperidona ne sme uporabljati dlje kot 6 tednov. Med zdravljenjem je treba terapevtski odziv bolnikov ocenjevati pogosto in redno ter ponovno oceniti potrebo po nadaljnjem zdravljenju.

Vedenjske motnje

Otroci in mladostniki od 5. do 18. leta starosti

Za osebe ≥ 50 kg je priporočljivi začetni odmerek 0,5 mg enkrat na dan. Ta odmerek lahko po potrebi individualno povečamo za 0,5 mg enkrat na dan, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 1 mg enkrat na dan. Nekaterim bolnikom pomaga že odmerek 0,5 mg enkrat na dan, medtem ko drugi morda potrebujejo odmerek 1,5 mg enkrat na dan.

Za osebe < 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan. Ta odmerek lahko po potrebi individualno povečamo za 0,25 mg enkrat na dan, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 0,5 mg enkrat na dan. Vendar pa nekaterim bolnikom pomaga že odmerek 0,25 mg enkrat na dan, medtem ko drugi morda potrebujejo odmerek 0,75 mg enkrat na dan.

Kot pri vsakem simptomatskem zdravljenju moramo tudi nadaljevanje zdravljenja z risperidonom redno ocenjevati in upravičiti.

Z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih, mlajših od 5 let, ni dovolj izkušenj, zato uporaba risperidona ni priporočljiva.

Ledvična in jetrna okvara

Bolniki z ledvično okvaro imajo manjšo sposobnost izločanja aktive antipsihotične frakcije kot odrasli z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo zvišane plazemske koncentracije proste frakcije risperidona.

Začetni in nadaljnji odmerek je treba ne glede na indikacijo prepoloviti, titracija odmerka pa mora biti za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic počasnejša.

Pri teh skupinah bolnikov je treba risperidon uporabljati previdno.

Način uporabe

Risperidon se uporablja peroralno. Hrana ne vpliva na absorpcijo risperidona.

Prenehanje zdravljenja mora biti postopno. Po nenadni prekinitvi jemanja visokih odmerkov antipsihotikov so bili zelo redko opisani akutni odtegnitveni simptomi, vključno z navzeo, bruhanjem, znojenjem in insomnijo (glejte poglavje 4.8). Ponovno se lahko pojavijo simptomi psihoze, poročali so tudi o pojavu nehotnih gibov (kot so akatizija, distonija in diskinezija).

Prehod z drugih antipsihotikov

Kadar je medicinsko utemeljeno, se ob uvajanju risperidona priporoča postopna ukinitvev predhodne terapije. Če je medicinsko utemeljeno, pri prehodu z depo antipsihotikov, lahko risperidon uvedemo namesto naslednje redne injekcije depo antipsihotika. Periodično preverjamo, ali je potrebno nadaljevati obstoječe zdravljenje z antiparkinsoniki.

Za navodila za ravnanje z zdravilom Rispolux 1 mg/ml peroralna raztopina glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši bolniki z demenco

Povečana smrtnost pri starejših bolnikih z demenco

V meta-analizi 17 nadzorovanih preizkušanj atipičnih antipsihotikov, vključno z risperidonom je bila pri starejših bolniki z demenco, ki se zdravijo z atipičnimi antipsihotiki, povečana pojavnost umrljivosti v primerjavi s placebom. V kliničnih preizkušanjih s peroralno obliko risperidona, ki so bila nadzorovana 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, 2,1). Povprečna starost (razpon) umrlih bolnikov je bila 86 let (razpon 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, 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 preizkušanjih nadzorovanih s placebom pri starejših bolnikih z demenco so opazili povečano pojavnost umrljivosti pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in risperidon (7,3 %; povprečna starost 89 let, razpon 75-97), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo risperidon (3,1 %; povprečna starost 84 let, razpon 70-96) ali samo furosemid (4,1 %; povprečna starost 80 let, razpon 67-90). Porast umrljivosti med bolniki, ki so sočasno prejeli furosemid in risperidon, je bil opažen v dveh od štirih kliničnih preizkušanj. Sočasna uporaba risperidona in drugih diuretikov (predvsem tiazidnih diuretikov v nizkih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Patofiziološkega mehanizma, niti vzorca o vzrokih smrtnosti, ki bi pojasnil te ugotovitve, niso opazili. Vsekakor je pred odločitvijo za uporabo te kombinacije ali sočasnega zdravljenja z drugimi močnimi diuretiki potrebna previdnost, pred odločitvijo o uvedbi zdravljenja pa je treba pretehtati možna tveganja in pričakovane koristi zdravljenja.

Med bolniki, ki so hkrati z risperidonom prejeli druge diuretike, niso opazili povečane pojavnosti umrljivosti. Ne glede na način zdravljenja je bila dehidracija splošni dejavnik tveganja za umrljivost, zato moramo pri zdravljenju starejših bolnikov z demenco skrbno paziti, da do nje ne pride.

Možgansko-žilni neželeni dogodki

Približno 3-krat večje tveganje za možgansko-žilne neželene dogodke so opazili v randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih z risperidonom pri skupini bolnikov z demenco, ki so jemali nekatere atipične antipsihotike. Podatki, zbrani iz šestih, s placebom nadzorovanih študijah, ki so zajele večinoma starejše bolnike (> 65 let) z demenco, so pokazali, da je prišlo do možgansko-žilnih neželenih dogodkov (resnih in neresnih, skupaj) pri 3,3 % (33/1009) bolnikih, zdravljenih z risperidonom in 1,2 % (8/712) bolnikih, ki so prejeli placebo. Razmerje verjetnosti (95-odstotni interval zaupanja) je bilo 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja ne moremo izključiti pri drugih antipsihotikih ali drugih skupinah bolnikov. Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za možgansko kap.

Tveganje pojava možgansko-žilnih neželenih dogodkov je bilo v primerjavi z bolniki z demenco Alzheimerjevega tipa bistveno večje pri bolnikih z mešano ali vaskularno obliko demence. Zato bolnikov z drugimi vrstami demence, kot je Alzheimerjeva, ne smemo zdraviti z risperidonom.

Priporočljivo je, da zdravniki pri starejših bolnikih z demenco pretehtajo pričakovane koristi in tveganje uporabe risperidona in pri tem upoštevajo dejavnike tveganja za možgansko kap pri vsakem bolniku. Bolnike/negovalce je treba opozoriti, da nemudoma poročajo o znakih in simptomih možgansko-žilnih neželenih učinkov, kot so nenadna šibkost ali otrplost obraza,

rok ali nog ter težave z govorom ali vidom. Takoj je potrebno razmisliti o vseh možnostih zdravljenja, vključno z ukinitvijo risperidona.

Risperidon se uporablja samo za kratkotrajno zdravljenje dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo demenco Alzheimerjevega tipa, kot dopolnitev nefarmakoloških ukrepov, ki so se izkazali za delno uspešne ali neuspešne in obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Bolnike je treba redno ocenjevati ter ponovno oceniti potrebo po nadaljevanju zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

Zaradi alfa-blokatorskega delovanja risperidona lahko nastopi (ortostatska) hipotenzija, še posebej v začetnem obdobju titracije odmerka. Po prihodu zdravila na trg so opazili klinično pomembno hipotenzijo ob sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivnih zdravil.

Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (npr. srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom, motnjami prevodnosti, dehidracijo, hipovolemijo ali možgansko-žilno boleznijo), ter odmerek postopno titrirati v skladu s priporočili (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija, je potrebno znižati odmerek.

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Poročali so o dogodkih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze v povezavi z antipsihotiki, vključno z risperidonom. O agranulocitozi so med spremljanjem po prihodu zdravila na trg poročali zelo redko (< 1/10.000 bolnikov).

Bolnike z anamnezo klinično pomembnega majhnega števila levkocitov (white blood cell count - WBC) ali zaradi zdravil nastale levkopenije/nevtropenije, je potrebno spremljati prvih nekaj mesecev zdravljenja. Pri prvem znaku klinično pomembnega upada števila levkocitov ob odsotnosti drugih vzročnih faktorjev, je potrebno razmisliti o ukinitvi zdravljenja z risperidonom.

Bolnike s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati glede zvišane telesne temperature ali drugih simptomov okužbe in ob pojavu teh simptomov takoj zdraviti.

Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < $1 \times 10^9/l$) je treba prekiniti zdravljenje z risperidonom in spremljati število belih krvnih celic (WBC) do okrevanja.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi (TD/EPS)

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so povezali s pojavom tardivne diskinezije, za katero so značilni nehotni 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 treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotiki.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (metilfenidat) in risperidon je potrebna previdnost, ker se lahko v primeru prilagajanja enega ali obeh zdravil pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Priporoča se postopna ukinitvev zdravljenja s stimulansom (glejte poglavje 4.5).

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Med zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o primerih nevroleptičnega malignega sindroma s kliničnimi znaki kot so hipertermija, mišična togost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in zvišane serumske vrednosti kreatin fosfokinaze. Med drugimi znaki so lahko še mioglobinurija (rabdomioza) in akutna ledvična odpoved. V takšnem primeru je treba ukinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotiki, vključno z risperidonom.

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 risperidonom, 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 antipsihotike je pri obeh skupinah bolnikov večje; ti bolniki niso bili vključeni v klinična preizkušanja. Povečana občutljivost na antipsihotike se poleg ekstrapiramidnih znakov kaže kot zmedenost, otopelost, posturalna nestabilnost s pogostimi padci.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem z risperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. V nekaterih primerih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase, ki je lahko predispozicijski faktor. O povezavi s ketoacidozo so poročali zelo redko, z diabetično komo pa redko. Priporočeno je redno klinično spremljanje v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike. Bolnike, ki so bili zdravljeni s katerim koli atipičnim antipsihotikom, vključno z risperidonom, je treba spremljati za simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba redno spremljati ali je sladkorna bolezen ustrezno nadzorovana.

Povečanje telesne mase

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

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je pogost neželeni učinek pri zdravljenju z risperidonom. Ocena plazemske koncentracije prolaktina je priporočljiva pri bolnikih, pri katerih so opazili neželene učinke, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (kot so ginekomastija, menstrualne motnje, anovulacija, motnje plodnosti, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, galaktoreja). Na podlagi študij tkivnih kultur sklepajo, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v človeških tumorjih dojke. Čeprav klinične in epidemiološke študije še niso potrdile jasne povezave z uporabo antipsihotikov, je kljub temu potrebna previdnost pri bolnikih z relevantno anamnezo. Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih z tumorji, verjetno odvisnimi od prolaktina.

Podaljšanje intervala QT

V postmarketinških raziskavah so zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Kot pri drugih antipsihotikih tudi pri risperidonu velja previdnost, kadar se predpisuje bolnikom z znano srčno-žilno boleznijo, bolnikom s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT, bradikardijo ali motnjami elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), kar lahko poveča tveganje za aritmije. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo interval QT.

Epileptični napadi

Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi ali drugih stanjih, ki lahko znižajo prag vzdražnosti za epileptične napade.

Priapizem

Zaradi blokatorskega delovanja risperidona na alfa-adrenergične receptorje, lahko med zdravljenjem pride do priapizma.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo, da v telesu motijo center za sposobnost zmanjševanja telesne temperature. Kadar predpisujemo risperidon bolnikom, izpostavljenim stanjem, ki lahko povzročijo dvig telesne temperature v jedru, npr. ob intenzivni telesni vadbi, izpostavljanju ekstremni toploti, sočasni uporabi zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidraciji, je potrebna posebna previdnost.

Antiemetični učinek

V predkliničnih študijah z risperidonom so opazili antiemetični učinek. Ta učinek, če se pojavi pri ljudeh, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali stanj, kot so obstrukcija črevesja, Reyev sindrom in možganski tumor.

Okvara ledvic in jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo manjšo zmožnost izločanja aktivne frakcije antipsihotika, kot odrasli z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo zvišane plazemske koncentracije risperidona (glejte poglavje 4.2).

Venski tromboembolizem

V povezavi z antipsihotiki so poročali o venskem tromboembolizmu (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto prisotne pridobljene dejavnike tveganja za venski tromboembolizem, je treba identificirati vse dejavnike tveganja pred in med zdravljenjem z risperidonom ter uvesti preventivne ukrepe.

Medoperativni sindrom ohlapne šarenice (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome* - IFIS)

O medoperativnem sindromu ohlapne šarenice so poročali med operacijo sive mreže pri bolnikih, ki so se zdravili z alfa 1a-adrenergičnimi antagonisti, vključno z risperidonom (glejte poglavje 4.8)

Medoperativni sindrom ohlapne šarenice lahko poveča tveganje za zaplete na očesu med in po operaciji. O trenutni uporabi ali uporabi zdravil z alfa 1a-adrenergičnim učinkom v preteklosti je treba obvestiti oftalmološkega kirurga pred operativnim posegom. Možne koristi prekinitve zdravljenja z alfa 1a-adrenergičnimi antagonisti pred operativnim posegom za odstranitev sive mreže, niso bile ocenjene in morajo vključevati oceno tveganja povezano s prekinitvijo zdravljenja z antipsihotiki.

Pediatrična populacija

Pred predpisovanjem risperidona otrokom ali mladostnikom z vedenjsko motnjo je treba v celoti oceniti telesne in socialne vzroke agresivnega vedenja, kot so bolečine ali neprimerne zahteve okolja.

Zaradi možnih posledic na sposobnost učenja je treba pri tej skupini bolnikov skrbno spremljati sedativni učinek risperidona. Sprememba v času dajanja risperidona lahko zmanjša vpliv sedacije na pozornost pri otrocih in mladostnikih.

Risperidon je bil povezan s povprečnim povečanjem telesne mase in indeksom telesne mase (ITM). Priporočeno je merjenje telesne mase pred začetkom zdravljenja ter redno spremljanje telesne mase tekom zdravljenja. V dolgoročni, odprti, razširjeni študiji so bile razlike v telesni višini znotraj pričakovanih norm v skladu s starostjo. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in telesno višino ni bil ustrezno preučevan.

Zaradi možnega vpliva podaljšane hiperprolaktinemije na rast in spolno dozorevanje pri otrocih in mladostnikih je treba razmisliti o rednem kliničnem vrednotenju endokrinološkega statusa, vključno z meritvami telesne višine, teže, spolne zrelosti, spremljanju menstruacijskega ciklusa in drugih možnih učinkov, povezanih s prolaktinom.

Rezultati majhne postmarketinške observacijske študije so pokazali, da so bili preiskovanci, ki so prejeli risperidon, stari od 8 do 16 let, v povprečju za 3,0 do 4,8 cm višji od preiskovancev, ki so prejeli druge antipsihotike. Študija sama ni bila zadostna, da bi lahko ugotovili ali je izpostavljenost risperidonu vplivala na končno višino pri odraslih ali so rezultati posledica direktnega vpliva risperidona na rast kosti, samega vpliva osnovne bolezni na rast kosti oziroma so rezultati boljšega nadzora osnovne bolezni povzročili porast linearne rasti.

Med zdravljenjem z risperidonom je treba tudi redno izvajati teste za preverjanje prisotnosti ekstrapiramidnih simptomov in drugih motenj gibanja.

Za posebna priporočila za odmerjanje pri otrocih in mladostnikih glejte poglavje 4.2.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 2,0 mg benzojske kisline v enem ml raztopine.

Povečanje bilirubinemije, ki je posledica sprostitve bilirubina z albumina, lahko poveča neonatalno zlatenico, ki se lahko razvije v bilirubinsko encefalopatijo (kopičenje nekonjugiranega bilirubina v možganskem tkivu).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije povezane s farmakodinamiko

Zdravila, ki podaljšujejo QT interval

Kot pri drugih antipsihotikih se svetuje previdnost pri sočasnem predpisovanju risperidona z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin), tetraciklični antidepresivi (npr. maprotilin), nekateri antihistaminiki, drugi antipsihotiki, nekateri antimalariki (npr. kinin in meflokin) ter zdravili, ki povzročajo motnje v ravnovesju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), bradikardijo, ali zdravili, ki zavirajo presnovo risperidona v jetrih. Ta seznam je indikativen in ni popoln.

Zdravila z delovanjem na osrednje živčevje in alkohol

Risperidon je treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ki delujejo na osrednji živčni sistem, zlasti alkoholom, opiat, antihistaminiki in benzodiazepini, zaradi povečanega tveganja sedacije.

Levodopa in dopaminski agonisti

Risperidon lahko deluje kot antagonist levodope in drugih agonistov dopamina. Če ocenimo, da je ta kombinacija potrebna, zlasti v končni fazi Parkinsonove bolezni, moramo predpisati najnižji učinkoviti odmerek vsakega zdravila.

Zdravila s hipotenzivnim učinkom

Klinično pomembno hipotenzijo so v obdobju po trženju zdravila opazili pri sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivov.

Psihostimulansi

Sočasna uporaba psihostimulansov (npr. metilfenidat) z risperidonom lahko vodi do pojava ekstrapiramidnih simptomov pri spremembi enega ali obeh zdravljenj (glejte poglavje 4.4).

Paliperidon

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.

Interakcije povezane s farmakokinetiko

Hrana ne vpliva na absorpcijo risperidona.

Risperidon se presnavlja pretežno s CYP2D6 in v manjši meri s CYP3A4. Risperidon in njegov aktivni presnovek 9-hidroksi-risperidon sta substrata P-glikoproteina (P-gp). Učinkovine, ki spreminjajo delovanje CYP2D6, ali učinkovine, ki močno zavirajo ali inducirajo delovanje CYP3A4 in/ali P-gp, lahko vplivajo na aktivno antipsihotično frakcijo risperidona.

Močni zaviralci CYP2D6

Sočasna uporaba risperidona z močnimi zaviralci CYP2D6 lahko zviša plazemsko koncentracijo risperidona, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije (kot je paroksetin, glejte spodaj). Verjetno tudi ostali zaviralci CYP 2D6, kot je kinidin na podoben način vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. Preden začnemo sočasno uporabljati ali ukinito paroksetin, kinidin ali drug močan zaviralec CYP 2D6, še posebej v velikih odmerkih, je treba odmerek risperidona ponovno oceniti.

Zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp

Sočasna uporaba risperidona z močnimi zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp lahko pomembno zviša plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Ob sočasni uvedbi ali ukinitvi itrakonazola ali drugega močnega zaviralca CYP3A4 in/ali P-gp, je treba odmerek risperidona ponovno oceniti.

Induktorji CYP3A4 in/ali P-gp

Sočasna uporaba risperidona z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali P-gp lahko zniža plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Ob sočasni uvedbi ali ukinitvi karbamazepina ali drugega močnega induktorja CYP3A4 in/ali P-gp, je treba odmerek risperidona ponovno oceniti. Učinek CYP3A4 induktorjev je odvisen od časa, za doseg maksimalnega učinka po uvedbi zdravila sta potrebna najmanj dva tedna. Nasprotno pa lahko pri prenehanju zdravljenja indukcija CYP3A4 upada najmanj dva tedna.

Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine

Klinično pomembnega izpodrinjanja posameznega zdravila iz beljakovin v plazmi pri sočasni uporabi risperidona z zdravili, ki se močno vežejo na beljakovine, ni.

Pri sočasni uporabi zdravil je treba upoštevati informacije o zdravilu glede poti izločanja in morebitne potrebe po prilagajanju odmerjanja.

Pediatrična populacija

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

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

Primeri

Primeri zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje risperidona in tistih, ki na njegovo delovanje ne vplivajo so opisani spodaj:

Delovanje drugih zdravil na farmakokinetiko risperidona

Protimikrobna zdravila:

- eritromicin, zmeren zaviralec CYP3A4 in P-gp ne spremeni farmakokinetike risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- rifampicin, močan induktor CYP3A4 in P-gp znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Antiholinesteraze:

- donepezil in galantamin, substrata CYP2D6 in CYP3A4 ne kažeta klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- Antiepileptiki:
- karbamazepin, močan induktor CYP2D6 in P-gp znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podoben učinek lahko pričakujemo pri npr. fenitoinu in fenobarbitalu, ki tudi inducirata CYP3A4 jetrne encime kot tudi P-glikoprotein (P-gp).
- topiramet zmerno zmanjša biološko razpoložljivost risperidona, ne pa njegove

antipsihotične frakcije, zato ta interakcija ni klinično pomembna.

Antimikotiki:

- itraconazol, močan zaviralec CYP3A4 in P-gp, je pri odmerku 200 mg/dan in odmerku risperidona 2 do 8 mg/dan, zvišal plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije za približno 70 %.
- ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4 in P-gp je pri odmerku 200 mg/dan zvišal plazemske koncentracije risperidona in znižal plazemske koncentracije 9-hidroksi-risperidona

Antipsihotiki

- fenotiazini lahko zvišajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.
- Protivirusna zdravila:
- zaviralci proteaze: podatkov iz kliničnih študij ni na voljo. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A4 in šibek zaviralec CYP2D6; ritonavir in z ritonavirjem okrepljeni zaviralci proteaze lahko zvišajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.
- Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta:
- nekateri zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zvišajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov:

- verapamil, zmeren zaviralec CYP3A4 in zaviralec P-gp zviša plazemsko koncentracijo risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Zdravila z delovanjem na prebavila:

- antagonisti histaminskih receptorjev H₂: cimetidin in ranitidin, šibka zaviralca CYP2D6 in CYP3A4, zvišata biološko razpoložljivost risperidona in mejne koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in triciklični antidepresivi:

- fluoksetin, močan zaviralec CYP2D6, zviša plazemske koncentracije risperidona, manj pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.
- paroksetin, močan zaviralec CYP2D6, zviša plazemske koncentracije risperidona, pri odmerkih do 20 mg/dan pa v manjši meri plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. Večji odmerki paroksetina lahko zvišajo plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.
- triciklični antidepresivi lahko zvišajo plazemske koncentracije risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.
- amitriptilin ne vpliva na farmakokinetiko risperidona ali njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- sertralin, šibek zaviralec CYP2D6 in fluvoksamin, šibek zaviralec CYP3A4, v odmerkih do 100 mg/dan nista povezana s klinično pomembnimi spremembami koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Vendar pa lahko odmerki sertralina ali fluvoksamina, večji od 100 mg/dan, zvišajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Delovanje risperidona na farmakokinetiko drugih zdravil

Antiepileptiki:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko valproata ali topiramata.

Antipsihotiki:

- aripiprazol, substrat CYP2D6 in CYP3A4: tablete ali injekcije risperidona ne vplivajo na skupno farmakokinetiko aripiprazola in njegovega aktivnega presnovka, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- risperidon nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Litij:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko litija.

Sočasna uporaba risperidona in furosemid

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi risperidona pri nosečnicah. 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.

Novorojenci žensk, ki so v zadnjem trimesečju jemale antipsihotike (vključno z risperidonom) so izpostavljeni tveganju za pojav neželenih učinkov, kot so ekstrapiramidalni in/ali odtegnitveni simptomi. Ti simptomi se lahko razlikujejo glede resnosti in časa trajanja po porodu. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski ali motnjah hranjenja. Posledično je treba novorojence skrbno spremljati. Risperidon naj se zato 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.

Plodnost

Kot tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo antagonistično na D2 receptorje, tudi risperidon zviša vrednosti prolaktina. Hiperprolaktinemija lahko zavre hipotalamični GnRH, zaradi česar se zmanjša izločanje gonatotropa iz hipofize. To v obratni smeri lahko zavira sposobnost reprodukcije z vplivom na steroidogenezo spolnih žlez tako pri ženskah, kot pri moških bolnikih.

V predkliničnih študijah niso opazili relevantnih vplivov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Risperidon ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnega vpliva na živčni sistem in vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svojega odziva na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali najpogosteje (incidenca $\geq 10\%$) so parkinsonizem, sedacija/somnolenca, glavobol in nespečnost.

Neželeni učinki, za katere je verjetno, da so povezani z odmerkom, so vključevali parkinsonizem in akatizijo. V nadaljevanju so navedeni vsi neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in iz izkušenj po prihodu risperidona na trg, po pogostnosti določeni pri kliničnih preskušanjih. Pri razvrščanju neželenih učinkov so upoštevali naslednje ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki zdravila glede na organski sistem in pogostnost		
Organski sistem po MedDRA klasifikaciji	Pogostnost	Neželeni učinki zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	pljučnica, bronhitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis, okužba urinarnega trakta, okužba ušes, gripa
	Občasni	okužbe respiratornega sistema, cistitis, okužbe oči, tonzilitis, onikomikoza (glivična okužba nohtov), celulitis, lokalna okužba, virusna okužba, akarodermatitis
	Redki	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	nevtropenija, zmanjšano število belih krvnih celic, trombocitopenija, anemija, znižan hematokrit, zvečano število eozinofilcev
	Redki	agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivost
	Redki	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Pogosti	hiperprolaktinemija ^a
	Redki	motnje v izločanju antidiuretskega hormona, prisotnost glukoze v urinu
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	zvečanje telesne mase, povečan apetit, zmanjšan apetit
	Občasni	sladkorna bolezen ^b , hiperglikemija, polidipsija, zmanjšanje telesne mase, anoreksija, zvišana koncentracija holesterola v krvi
	Redki	zastrupitev z vodo ^c , hipoglikemija, hiperinsulinemija ^c , zvišani trigliceridi v krvi
	Zelo redki	diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	nespečnost ^d
	Pogosti	katatonija, somnambulizem, s spanjem povezane motnje hranjenja, motnje spanja, agitacija, depresija, anksioznost
	Občasni	manija, stanje zmedenosti, zmanjšanje spolne sle, živčnost, nočne more
	Redki	otopelost, anorgazmija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	sedacija/somnolenca, parkinsonizem ^d , glavobol
	Pogosti	akatzija ^d , distonija ^d , omotičnost, diskinezija ^d , tremor
	Občasni	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, motnje

		ravnotežja, nenormalna koordinacija, položajna omotica, motnje pozornosti, dizartrija, disgevzija, hipestezija, parastezija
	Redki	nevroleptični maligni sindrom, cerebrovaskularna motnja, diabetična koma, tresenje glave
Očesne bolezni	Pogosti	zamegljen vid, konjunktivitis
	Občasni	fotofobija, suho oko, povečanje solzenja, okularna hiperemija
	Redki	glavkom, motnje gibanja oči, obračanje oči, tvorba krast na robu vek, (medoperativni) sindrom ohlapne šarenice ^c
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vrtočlavinca, tinitus, bolečina v ušesu
Srčne bolezni	Pogosti	tahikardija
	Občasni	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan QT na elektrokardiogramu, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitacije
	Redki	sinusna aritmija
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija
	Občasni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje
	Redki	pljučna embolija, venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja, faringolaringealna bolečina, kašelj, epistaksa, zamašen nos
	Občasni	aspiracijska pljučnica, zastoj v pljučnem obtoku, kongestija dihalnih poti, piskanje v pljučih, sopenje, disfonija, motnje dihanja
	Redki	sindrom nočne apneje, hiperventilacija
Bolezni prebavil	Pogosti	abdominalna bolečina, neprijeten občutek v želodcu, bruhanje, navzeja, zaprtje, driska, dispepsija, suha usta, zobobol
	Občasni	inkontinenca blata, ostanki zelo trdega blata, gastroenteritis, disfagija, flatulenca
	Redki	pankreatitis, črevesna zapora, otekanje jezika, vnetje ustnic (heilitis)
	Zelo redki	ileus
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj, eritem
	Občasni	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suha koža, obarvanje kože, akne, seboreični dermatitis, nepravilnosti na koži, poškodba kože
	Redki	izpuščaj zaradi zdravila, prhljaj

	Zelo redki	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mišični krči, mišično-skeletne bolečine, bolečine v hrbtu, artralgijska,
	Občasni	povišana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi, nenormalna telesna drža, okorelost sklepov, otekanje sklepov, mišična šibkost, bolečine v vratu
	Redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	Pogosti	urinska inkontinenca
	Občasni	pogosto uriniranje čez dan, retenca urina, disurija
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	Redki	odtegnitveni sindrom pri novorojencu ^c
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, amenoreja, motnje menstrualnega ciklusa ^d , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečina v dojkah, neprijeten občutek v dojkah, nožnični izcedek
	Redki	priapizem ^c , zakasnitev menstruacije, zamašitev dojk, povečanje dojk, izcedek iz dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	edem ^d , pireksija, bolečina v prsnem košu, astenija, utrujenost, bolečina
	Občasni	edem obraza, mrazenje, zvišana telesna temperatura, nenormalna hoja, žeja, neprijeten občutek v prsnem košu, splošno slabo počutje, nenormalno počutje, neudobje
	Redki	hipotermija, znižana telesna temperatura, hladne okončine, odtegnitveni sindrom povezan z zdravilom, okorelost ^c
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	zvišane vrednosti transaminaz, zvišane vrednosti gamaglutamiltransferaz, zvišane vrednosti jetrnih encimov
	Redki	zlatenica
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	padec
	Občasni	bolečina pri posegih

a) Hiperprolaktinemija lahko v nekaterih primerih povzroči ginekomastijo, motnje menstrualnega ciklusa, amenorejo, anovulacijo, galaktorejo, motnje plodnosti, zmanjšan libido, erektilno disfunkcijo.

b) V s placebom kontroliranih preskušanjih so o sladkorni bolezni poročali v 0,18 % pri z risperidonom zdravljenih bolnikov v primerjavi z 0,11 % pri skupini s placebom. Splošna pojavnost glede na vsa klinična preskušnja je bila 0,43 % pri bolnikih zdravljenih z risperidonom.

o) Neželeni učinki, ki se niso pojavili v kliničnih študijah z risperidonom, pojavili pa so se v obdobju trženja.

d) Pojavi se lahko ekstrapiramidna motnja: **parkinsonizem** (čezmerno izločanje slin, togost mišično-skeletnega sistema, parkinsonizem, slinjenje, okorelost po tipu zobatega kolesa, bradikinezija, hipokinezija, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, mišična rigidnost, parkinsonska hoja in nenormalen glabelarni refleks, parkinsonski tremor v mirovanju), **akatizija** (akatizija, nemir, hiperkinezija in sindrom nemirnih nog), tremor, **diskinezija** (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetoza, atetoza in mioklonus), distonija. **Distonija** vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nehotno krčenje mišic, mišične kontrakcije, blefarospazem, zavijanje oči, paralizo jezika, obrazni krč, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealni krč, plevrototonus, krč jezika in trizem. Omeniti je treba, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora. **Nespečnost** vključuje: težave ob uspanju, prebujanje ponoči. **Konvulzije** vključujejo: konvulzije tipa grand mal. **Motnje menstruacije** vključujejo: Neredne menstruacije, oligomenoreja. **Edemi** vključujejo: generalizirani edem, periferni edem, testasti edem.

Neželeni učinki, ki so bili zabeleženi pri formulacijah z paliperidonom

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta profila neželenih učinkov teh spojin (vključujoč oboje, peroralne formulacije in formulacije za injiciranje) pomembna eden za drugega. Dodatno so poleg zgoraj navednih neželenih učinkov, pri uporabi izdelkov s paliperidonom, zabeležili naslednje neželene učinke in lahko pričakujemo, da se bodo pojavili, tudi pri risperidonu.

Srčne bolezni: posturalni ortostatski tahikardni sindrom.

Učinki, vezani na celotno skupino zdravil

Kot pri drugih antipsihotikih so v raziskavah po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Drugi kardiološki učinki pri tej skupini zdravil, o katerih so poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšajo interval QT, vključujejo ventrikularno aritmijo, ventrikularno fibrilacijo, ventrikularno tahikardijo, nenadno smrt, srčni zastoj in *torsades de pointes*.

Venski tromboembolizem

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

Pridobivanje telesne mase

Z združevanjem podatkov pridobljenih iz 6 do 8 tedenskih, s placebom nadzorovanih preizkušanj, so primerjali odstotke odraslih bolnikov s shizofrenijo, ki so prejeli risperidon ali placebo in izpolnjevali kriterij telesne mase ($\geq 7\%$ povečanje telesne mase).

Ugotovili so statistično značilno večjo nagnjenost k povečanju telesne mase pri risperidonu (18 %) v primerjavi s placebom (9 %). Z združevanjem podatkov pridobljenih iz 3-tedenskih, s placebom nadzorovanih študij pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bilo nagnjenje za povečanje telesne mase $\geq 7\%$ na končni točki, 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 dečki pridobivajo približno 5 kg na leto.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Neželeni učinki zdravila, o katerih so pogosteje kot pri odraslih bolnikih poročali pri starejših bolnikih z demenco ali pri pediatričnih bolnikih, so opisani v nadaljevanju:

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.

Pediatrična populacija

V splošnem pri otrocih pričakujemo podobne vrste neželenih učinkov, kot so bili opaženi pri odraslih.

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, omotica, kašelj, povečana telesna temperatura, tremor, driska, enureza. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in višino ni bil zadostno raziskan (glejte podpoglavje poglavja 4.4 »Pediatrična populacija«).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco,

Nacionalni center za farmakovigilanco,

Slovenčeva ulica 22,

SI-1000 Ljubljana,

Tel: +386 (0)8 2000 500,

Faks: +386 (0)8 2000 510,

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si,

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno so poročali predvsem o znakih in simptomih, ki so posledica okrepljenih znanih farmakoloških učinkov risperidona. Ti vključujejo zaspanost in sedacijo, tahikardijo, hipotenzijo ter ekstrapiramidne učinke. Pri prevelikem odmerjanju so poročali o podaljšanju intervala QT in konvulzijah. O *torsades de pointes* so poročali v povezavi s prevelikimi odmerki sočasne uporabe risperidona in paroksetina.

V primerih akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več zdravil hkrati.

Zdravljenje

Vzpostavimo in vzdržujemo proste dihalne poti ter zagotovimo primerno oksigenacijo in ventilacijo. Uporaba aktivnega oglja hkrati z odvajalom je smiselna le, če je bilo zdravilo zaužito pred manj kot eno uro. Nemudoma moramo začeti nazorovati srčnožilni sistem, vključno z neprekinjenim snemanjem EKG za ugotavljanje morebitnih aritmij.

Za risperidon ni specifičnega antidota, zato uporabljamo ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps zdravimo z ustreznimi ukrepi kot so dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. Če se pojavijo hudi ekstrapiramidni simptomi, se uporabi antiholinergično zdravilo. Dokler bolnik popolnoma ne okreva, ga moramo skrbno spremljati.

5. FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antipsihotiki
ATC-oznaka: N05AX08

Mehanizem delovanja

Risperidon je selektivni monoaminergični antagonist z edinstvenimi lastnostmi. Ima veliko afiniteto za serotonininske receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Risperidon se veže tudi na adrenergične receptorje alfa₁, z manjšo afiniteto na histaminske H₁ in adrenergične receptorje alfa₂, medtem ko nima nobene afinitete za holinergične receptorje. Čeprav je močan antagonist receptorjev D₂, kar naj bi izboljšalo pozitivne simptome shizofrenije, zavira motorično aktivnost v manjši meri in povzroča manj katalapsije kot klasični antipsihotiki. 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

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju shizofrenije je bila ugotovljena v štirih študijah, ki so trajale 4 do 8 tednov, v katere je bilo vključenih več kot 2500 bolnikov, ki so ustrezali diagnostičnim kriterijem DSM-IV za shizofrenijo. V 6-tedenskem, s placebom nadzorovanem preizkušanju, ki je vključevalo titracijo risperidona v odmerkih do 10 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka dnevno, je bil risperidon po celotnem rezultatu standardizirane kratke psihiatrične ocenjevalne lestvice BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) učinkovitejši od placeba. V 8-tedenskem, s placebom nadzorovanem preizkušanju, ki je vključevalo štiri stalne odmerke risperidona (2, 6, 10, in 16 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka dnevno), je bil risperidon v vseh štirih skupinah, ki so prejemale zdravilo, po celotnem rezultatu lestvice za ocenjevanje pozitivnega in negativnega sindroma PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) učinkovitejši od placeba. V 8-tedenskem preizkušanju, v katerem so primerjali pet stalnih odmerkov risperidona (1, 4, 8, 12 in 16 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka dnevno), je bil risperidon po celotnem rezultatu PANSS lestvice v skupinah, ki so prejemale 4, 8 in 16 mg zdravila na dan, učinkovitejši kot v skupinah, ki so prejemale 1-miligramski odmerek zdravila. V 4-tedenskem preizkušanju, nadzorovanem s placebom, v katerem so primerjali dva stalna odmerka risperidona (4 in 8 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka dnevno), so glede na več kriterijev lestvice PANSS v obeh skupinah zabeležili boljše rezultate kot pri placebni skupini, vključno s skupnimi PANSS in kriteriji odziva (> 20 % znižanje celokupnega rezultata po lestvici PANSS). V dolgoročnem preizkušanju so odrasli bolniki, zdravljeni ambulantno, ki so večinoma ustrezali kriterijem DSM-IV za shizofrenijo in ki so bili ob jemanju antipsihotika klinično stabilni najmanj štiri tedne, naključno prejemali risperidon v odmerkih 2 do 8 mg/dan ali haloperidol 1 do 2 leti, v tem obdobju so opazovali pojav ponovitve epizod. Pri bolnikih, ki so prejemali risperidon, so v tem opazovalnem obdobju zabeležili bistveno daljši časovni razmak do ponovitve epizod, v primerjavi s skupino, ki je prejemale haloperidol.

Manične epizode pri bipolarni motnji

Učinkovitost monoterapije z risperidonom pri akutnem zdravljenju maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo I, je bila ugotovljena v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah monoterapije na približno 820 bolnikih z bipolarno motnjo I, glede na kriterije DSM-IV. V teh treh študijah se je risperidon v odmerkih 1 do 6 mg/dan (začetni odmerek 3 mg v dveh študijah in 2 mg v eni študiji) izkazal kot bistveno učinkovitejši od

placeba v predhodno določenem primarnem končnem dogodku, tj. spremembi izhodiščnih vrednosti po celokupnem rezultatu Youngove lestvice manije YMRS (*Young Mania Rating Scale*) v tretjem tednu zdravljenja. Rezultati sekundarne učinkovitosti so bili na splošno skladni s primarnimi rezultati. Odstotek bolnikov z upadom celokupnega rezultata po lestvici YMRS v obsegu $\geq 50\%$ od izhodiščnih vrednosti do končnega opazovanega dogodka po 3 tednih je bil bistveno višji pri risperidonu kot pri placebo. Ena od treh študij je vključevala tudi skupino bolnikov, ki je prejemale haloperidol, ter 9-tedensko dvojno slepo fazo vzdrževalnega zdravljenja. Učinkovitost se je ohranjala ves čas trajanja 9-tedenskega obdobja vzdrževalnega zdravljenja. Sprememba od izhodišča v celokupnem rezultatu YMRS je pokazala neprekinjeno izboljšanje in je bila v 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 litij ali valproat samostojno, 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 litij samostojno, 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 samostojno.

Dolgotrajna agresija pri demenci

Učinkovitost risperidona pri zdravljenju vedenjskih in psiholoških simptomov demence (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD*), ki vključujejo vedenjske motnje, kot so agresija, agitacija, psihoza, motnje aktivnosti in čustvovanja je bila prikazana v treh dvojno slepih s placebom nadzorovanih preskušanih pri 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 lestvicij*]). 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).

Pediatrična populacija

Vedenjska motnja

Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju razdiralnih motenj vedenja je bila prikazana v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanih, 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 peroralna raztopina je bioekvivalentna risperidonu v filmsko obloženih tabletah.

Risperidon se presnovi do 9-hidroksi-risperidona, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon (glejte *Biotransformacija in izločanje*).

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se risperidon popolnoma absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 do 2 urah. Absolutna biološka razpoložljivost risperidona po peroralni aplikaciji je 70 % (CV=25 %) [CV=koeficient variacije]. Relativna biološka razpoložljivost risperidona po zaužitju tablete je, v primerjavi z raztopino, 94 % (CV=10 %). Hrana ne vpliva na njegovo absorpcijo, zato se lahko risperidon jemlje ne glede na obroke. Stanje dinamičnega ravnovesja risperidona je pri večini bolnikov doseženo v enem dnevu, 9-hidroksi-risperidona pa v 4 do 5 dneh zdravljenja.

Porazdelitev

Porazdelitev risperidona je hitra. Volumen porazdelitve je 1-2 l/kg. V plazmi se risperidon veže na albumin in na alfa1-kisli glikoprotein. Vezava risperidona na plazemske beljakovine je 90 %, vezava 9-hidroksi-risperidona pa 77 %.

Biotransformacija in izločanje

Risperidon se presnavlja z encimom CYP 2D6 v 9-hidroksi-risperidon, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon. Risperidon skupaj z 9-hidroksi-risperidonom tvori aktivno antipsihotično frakcijo. CYP 2D6 je podvržen genskemu polimorfizmu. Hitri CYP 2D6 presnavljalci risperidon hitro presnovijo v 9-hidroksi-risperidon, medtem ko ga šibki presnavljalci CYP 2D6 presnovijo precej počasneje. Čeprav imajo hitri presnavljalci nižje plazemske koncentracije risperidona in višje plazemske koncentracije 9-hidroksi-risperidona kot počasni presnavljalci, sta farmakokinetiki kombinacije risperidona in 9-hidroksi-risperidona (tj. aktivna antipsihotična frakcija), po enkratnem in večkratnem odmerjanju primerljivi tako pri hitrih kot šibkih presnavljalcih CYP 2D6.

Druga presnovna pot risperidona je N-dealkilacija. Študije na humanih jetrnih mikrosomih *in vitro* so pokazale, da risperidon pri klinično ustreznih koncentracijah ne zavira pomembno 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. Teden dni po peroralnem zaužitju risperidona se 70 % odmerka izloči z urinom, 14 % pa z blatom. Risperidon in 9-hidroksi-risperidon predstavljata 35-45 % peroralnega odmerka v urinu. Preostalo so neaktivni presnovki. Pri psihotičnih bolnikih je razpolovni čas izločanja risperidona po peroralnem vnosu približno 3 ure. Razpolovni čas izločanja 9-hidroksi-risperidona in aktivne antipsihotične frakcije je 24 ur.

Linearnost/ne linearnost

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

Starejši, bolniki z jetrno in ledvično okvaro

Študija farmakokinetike po enkratnem odmerku peroralnega risperidona je pokazala v povprečju za 43 % višje aktivne plazemske koncentracije antipsihotične frakcije, za 38 % daljši razpolovni čas in za 30 % manjši očistek aktivne antipsihotične frakcije pri starejših. Pri odraslih z zmerno okvaro ledvic je bil očistek aktivne oblike ~48% očistka pri zdravih mladih odraslih osebah. Pri odraslih s hudo okvaro ledvic je bil očistek aktivne oblike ~31% očistka pri zdravih mladih odraslih osebah. Razpolovni čas aktivne oblike je bil 16,7 ur pri mladih odraslih, 24,9 ur pri odraslih z zmerno okvaro ledvic (ali ~1,5-krat daljši kot pri mladih odraslih) in 28,8 ur pri tistih s hudo okvaro ledvic (ali ~1,7-krat daljši kot pri mladih odraslih). Plazemske koncentracije risperidona so bile pri bolnikih z oslajeno jetrno funkcijo

normalne, povprečna prosta frakcija risperidona v plazmi pa se je povečala za približno 37,1 %.

Peroralni očistek in razpolovni čas izločanja risperidona in njegove aktivne oblike pri odraslih z zmerno in hudo okvaro jeter se nista pomembno razlikovala od tistih pri mladih zdravih odraslih osebah.

Pediatrična populacija

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

Spol, rasa in kajenje

Analiza farmakokinetike populacije ni pokazala pomembnejšega vpliva 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 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 risperidona 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 višji 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 višji 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

benzojska kislina (E210)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Peroralne raztopine zdravila Rispolux 1 mg/ml ne smete vmešati v čaj.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti peroralne raztopine po odprtju steklenice je 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25° C.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju steklenice glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz rjavega stekla s 100 ml peroralne raztopine, s plastično za otroke varno zaporko (bela HDPE zaporka, ki omogoča zaščito pred poseganjem v zdravilo, z LDPE navojem).

Priložena je merilna kapalka vključno z držalom za kapalko. Kapalka (dolga 134 mm) je označena z merilno skalo v ml na eni strani in v mg na drugi strani. Kapalka je graduirana na 0,1 ml ali mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Slika 1:

Steklenica z za otroke varno zaporko se odpre kot sledi:

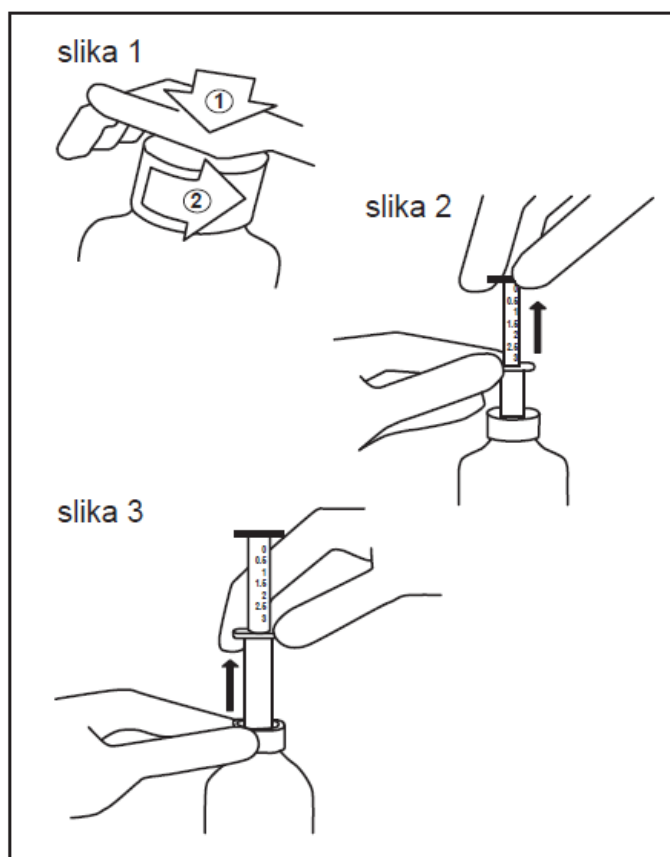
- Pritisnite plastično zaporko navzdol in hkrati vrtite zaporko v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Odstranite odvito zaporko.

Slika 2:

Vstavite merilno kapalko v steklenico. Medtem ko držite spodnji del kapalke, vlecite zgornji del do oznake, ki ustreza številu ml ali mg, ki jih potrebujete za dajanje zdravila.

Slika 3:

Medtem ko držite spodnji del, odstranite celotno kapalko iz steklenice. Nato izpraznite vsebino kapalke v katerokoli nealkoholno pijačo, razen čaj, s potiskanjem zgornjega dela kapalke navzdol. Zaprite steklenico. Sperite kapalko z nekaj vode.



Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/07/01967/001

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 3. 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 8. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 9. 2022