

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rileptid® film-coated tablets
Рилептид филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-14695-8 02-11-09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:

1 mg, 2 mg, 3 mg и 4 mg risperidone във всяка филмирана таблетка.

Списъкът на помощните вещества е представен в т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки за перорално приложение.

Филмирани таблетки от 1 mg

Продълговати, биконвексни, бели или белезникави, без миризма, с делителна ивица от едната страна и маркирани с „Е 751” от другата страна.

Повърхността на разчупване е бяла на цвят.

Филмирани таблетки от 2 mg

Продълговати, биконвексни, бледо зелени, без миризма, с делителна ивица от едната страна и маркирани с „Е 752” от другата страна.

Повърхността на разчупване е бяла на цвят.

Филмирани таблетки от 3 mg

Продълговати, биконвексни, бледо зелени, без миризма, с делителна ивица от едната страна и маркирани с „Е 753” от другата страна.

Повърхността на разчупване е бяла на цвят.

Филмирани таблетки от 4 mg

Продълговати, биконвексни, тревисто зелени, без миризма, с делителна ивица от едната страна и маркирани с „Е 754” от другата страна.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Rileptid е показан за лечение на пациенти с различни форми на шизофрения – първи психотичен епизод, рецидив или такива с хронична шизофрения. Също така лекарственият продукт е показан при други психотични състояния с изразена позитивна симптоматика (например халюцинации, налудности, разстройства на мисленето, враждебност, мнителност) и/или негативна симптоматика (например притъпена емоционална експресия, емоционално и социално оттегляне, обедняване на речта).

Risperidon облекчава също афективната симптоматика свързана с шизофрения като потиснато настроение, чувство за вина и тревожност. Rileptid е показан и за профилактика на рецидиви при пациенти с хронична шизофрения.

Risperidon се използва за лечение на манийни епизоди при пациенти с биполарно разстройство (като адювантно лечение към лекарствата балансиращи настроението).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Шизофрения

Преминаване от лечение с други антипсихотици към лечение с Rileptid

Когато е клинично обосновано да се премине от лечение с антипсихотици към лечение с Rileptid се препоръчва постепенното намаляване на дозата на другите антипсихотици.

В случаите на парентерално приложение на другия антипсихотик, приемането на Rileptid се препоръчва да стане вместо приложението на следващата инжекция. Необходимо е периодично преразглеждане на евентуалното антипаркинсоново лечение.

Възрастни

Rileptid може да се приема еднократно или два пъти дневно. Началната доза е 2 mg дневно (2 x 1 mg). Дозата може да бъде увеличена на втория ден до 4 mg дневно. След това тази доза може да се запази или ако е необходимо да се промени. На повечето пациенти е необходима дневна доза между 4 - 6 mg. При някои пациенти се налага по-бавно увеличаване на дозата и по-ниска начална и поддържаща доза.

Дневни дози над 10 mg не са показали по-добра терапевтична ефективност в сравнение с 4-6 mg, но могат да причинят увеличена честота на екстрапирамидни симптоми. Тъй като не са правени проучвания с по-големи дози, максималната дневна доза е 16 mg.

При необходимост от допълнително седиране на пациента към лечението с Rileptid може да се добави бензодиазепин.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се начална доза от 0.5 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде титрирана индивидуално с увеличение от 0.5 mg два пъти дневно до достигане на 1-2 mg два пъти дневно.

Risperidone обикновено се понася добре от тези пациенти.

Деца

Приложението на risperidone за лечение на шизофрения при деца под 15 годишна възраст не е оценявано в контролирани клинични проучвания.



Адювантна терапия за лечение на маниен епизод:

Възрастни

Препоръчва се начална доза от 2 mg до 3 mg еднократно дневно. Ако е необходимо началната доза може да бъде титрирана индивидуално с увеличения от 1 mg дневно на интервали не по-малки от 24 часа. Установено е че са ефективни дневните дози от 1 до 6 mg.

Деца

Липсва опит от приложение на лекарството под 18 годишна възраст при биполярно афективно разстройство.

Бъбречни и чернодробни заболявания

Препоръчва се начална доза от 0.5 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде титрирана индивидуално с увеличение от 0.5 mg два пъти дневно до достигане на 1-2 mg два пъти дневно.

Необходимо е приложението на Risperid да става с повишено внимание до натрупване на достатъчен клиничен опит.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към лекарственото или помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради α_1 -блокиращия ефект на risperidone е възможна появата на ортостатична хипотония особено в началото на лечението, при титриране на дозата. Risperidone трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, проводни нарушения, дехидратация, хиповолемия, цереброваскуларни нарушения) и дозата да бъде постепенно титрирана, както е препоръчано. При поява на хипотония трябва да бъде разгледана необходимостта от намаляване на дозата.

При приложение на лекарства с антагонистичен ефект върху допаминовите рецептори е наблюдавана индукция на късна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволеви движения предимно на езика и/или лицето. Счита се, че появата на екстрапирамидни симптоми е рисков фактор за развитието на късна дискинезия. Тъй като risperidone в по-малка степен индуцира екстрапирамидни симптоми в сравнение с класическите невролептици, той в по-малка степен индуцира късна дискинезия от тях. Ако се появят симптоми на късна дискинезия трябва да се разгледа възможността за преустановяване приложението на всички антипсихотични лекарства.

При лечение с класическите невролептици е наблюдаван невролептичен малигнен синдром, който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, лабилност на вегетативната система, промени в съзнанието и увеличение на нивата на креатинин фосфокиназата. При появата на такъв, лечението с всички антипсихотици, включително risperidone трябва да бъде преустановено.

При пациенти в напреднала възраст, такива с бъбречни и чернодробни заболявания и деменция е необходимо внимателно определяне на дозата.

При назначаването на risperidone на пациенти с болест на Паркинсон е необходимо



повишено внимание, поради теоретичната възможност от влошаване на заболяването.

Известно е че класическите невролептици, макар и в различна степен намаляват прага на възникване на припадъци при пациенти с епилепсия. Необходимо е повишено внимание, когато Rileptid се предписва на пациенти с епилептични пристъпи в тяхната анамнеза.

Необходимо е пациентите да бъдат съветвани да се въздържат от прекомерно хранене, поради възможността от наддаване на тегло.

При едновременната употреба с furosemide се наблюдава по-висока смъртност (7.3 %) при пациенти между 75 и 97 години в сравнение с лечение само с risperidone (3.1 %) пациенти между 70 и 96 години или в сравнение със самостоятелно приложение на furosemide (4.1 %) пациенти на възраст 67 - 90 години. Затова съотношението полза/риск от прилагането на тази комбинация трябва да се прецени внимателно. Не е наблюдавано повишаване на смъртността при пациенти лекувани с други диуретици давани едновременно с risperidone.

Дехидратацията обаче сама по себе си е рисков фактор за повишаване на смъртността и затова трябва да се контролира.

При плацебо-контролирани проучвания на пациенти в напреднала възраст с деменция на средна възраст 85 години (73-97 години) лекувани с risperidone е наблюдавана статистически значимо по-висока честота на мозъчно-съдови инциденти, такива като инсулти (включително фатални) и преходни нарушения на мозъчното кръвоснабдяване (TIA) в сравнение с плацебо групата. Един мета анализ на 6 плацебо-контролирани проучвания предимно на пациенти в напреднала възраст с деменция (над 65 години) показва, че мозъчно-съдовите инциденти (фатални и нефатални) са 3.3 % (33/989) от лекуваните с risperidone и 1.2 % (8/693) в плацебо групата. Релативния риск (при 95 % доверителен интервал) е 2.96 (1.33; 7.45), затова приложението на лекарството трябва да става с повишено внимание при тези пациенти.

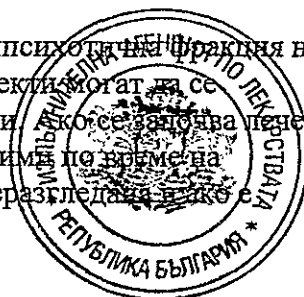
Всяка филмирана таблетка съдържа 76 mg лактоза. Пациенти с редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Няма систематизирани наблюдения за риска от приложението на risperidone в комбинация с други лекарства. По отношение на ефектите му върху ЦНС risperidone трябва да бъде използван с повишено внимание в комбинация с други лекарства с централни ефекти.

Risperidone може да антагонизира ефекта на levodopa и други допаминови агонисти.

Carbamazepine намалява плазмените нива на активната антипсихотична фракция на risperidone (risperidone и 9-hydroxy risperidone). Подобни ефекти могат да се наблюдават и с другите индуктори на чернодробните ензими. Ако се започва лечение с carbamazepine или други индуктори на чернодробните ензими по време на лечението с risperidone дозата на Rileptid трябва да бъде преразглеждана и ако е



необходимо – увеличена. Спирането на лечението с carbamazepine и другите индуктори изисква наново преразглеждане на дозата на Rileptid и ако е необходимо – намаляването ѝ.

Дългосрочното едновременно приложение на risperidone и clozapine може да намали екскрецията на risperidone.

Фенотиазиновите производни, трицикличните антидепресанти и някои бетаблокери могат да увеличат плазмената концентрация на risperidone, но не и тази на антипсихотичната фракция.

Fluoxetine потиска 9-хидроксилирането на risperidone, което може да доведе до увеличение на плазмената концентрация на risperidone. Затова, ако fluoxetine се добавя към текущо лечение с risperidone е необходимо да се разгледа намаляване дозата на risperidone.

Според резултатите на in vitro проучвания подобно взаимодействие може да се развие също и с haloperidol.

Приложението на risperidone не е свързано с увеличаване на QT-интервала в клинични проучвания. Независимо от това, както и при другите антипсихотици се налага повишено внимание при едновременното прилагане на risperidone с лекарства удължаващи QT- интервала (amitriptyline, chlorpromazine, droperidol, thioridazine, pimozide, quinidine, procainamide, sotalol, ephedrine, epinephrine, terbutaline, erythromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, ketoconazole, fluconazole и други).

При едновременното приложение на risperidone с други лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини няма клинично значим ефект от това.

Приемът на храна не повлиява резорбцията на risperidone в стомаха.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

а) Предклинични проучвания

Макар че при опитните животни risperidone не показва директна токсичност по отношение на репродуктивната функция, бяха наблюдавани някои индиректни ефекти, медиранни от пролактина и ЦНС, като забавен еструс и промени в копулацията и кърменето при плъхове. Risperidone не повлия фертилността, нито бяха наблюдавани тератогенни ефекти.

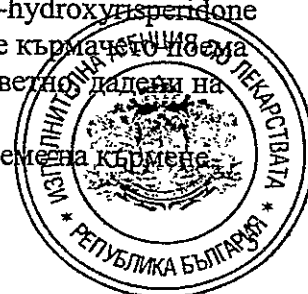
б) Клинични данни

Не са провеждани контролирани клинични проучвания при бременни жени. Следователно приложението на Rileptid по време на бременност е възможно само ако ползата от това надхвърля възможните рискове.

Кърмене:

Подобно на резултатите от проучвания при животни risperidone и 9-hydroxyrisperidone се екскретират в кърмата в малка степен. Изчисленията показват, че кърмачето получава 0.84 % и 3.46 % от дозите на risperidone и 9-hydroxyrisperidone съответно дадени на майката.

Следователно приложението на Rileptid трябва да се избягват по време на кърмене.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини

Rileptid може да повлияе активностите изискващи концентрация. Следователно пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини в началото на лечението до изясняване на индивидуалното им повлияване. По-късно степента на забраната се определя индивидуално.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Risperidone обикновено се понася добре. Важно е да се отбележи, че в много случаи е трудно да се разграничат нежеланите реакции от симптомите на заболяването. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции при приложението на risperidone са:

От страна на ЦНС:

Безсъние, тревожност, агитация, вертиго, сомнолентност, главоболие са чести нежелани реакции.

Уморяемост, намалена възможност за концентрация, епилептични припадъци са нечести.

Седация, често лека и преходна се наблюдава по-често при деца и подрастващи, отколкото при възрастни.

Честотата и тежестта на екстрапирамидните симптоми са значително по-малки при приложението на risperidone, в сравнение с приложението на haloperidol или другите класически антипсихотици. Независимо от това в отделни случаи могат да се наблюдават следните нежелани реакции: тремор, ригидност, увеличена саливация, брадиканезия, акатизия, остра дистония, които са обикновено леки и обратими. Те могат да бъдат предотвратени чрез намаляване на дозата или използване на антипаркинсонови лекарства.

Както и при класическите невролептици следните са наблюдавани в редки случаи при психотични пациенти: хипокинезия, малигнен невролептичен синдром (виж 4.4.) и нарушена регулация на телесната температура.

От страна на сърдечно-съдовата система

Ортостатична хипотония и рефлексна тахикардия или нечесто – хипертония са били наблюдавани при приложението на risperidone (виж 4.4.). В някои клинични проучвания са наблюдавани цереброваскуларни инциденти (инсулт, преходни нарушения на мозъчното кръвоснабдяване) с понякога фатален изход при пациенти в напреднала възраст с деменция лекувани с risperidone.

От страна на храносмилателната система

Констипация се среща относително често, а диспепсия, гадене/повръщане, коремна болка и сухота в устата са нечести. Много рядко се наблюдава дисфагия. В няколко случая са докладвани увеличени нива на чернодробните ензими.

От страна на кожата и съединителната тъкан

Могат да се наблюдават ксеродермия, хиперпигментация, фотосенсибилизация, кожен обрив и други алергични реакции.

От страна на ендокринната система

Risperidone може да провокира дозозависимо увеличение на плазмената



концентрация на пролактин, което може да се прояви с галакторея, гинекомастия, нарушения в менструалния цикъл и аменорея.

Могат да се появят увеличение на телесното тегло (виж 4.4.) и едем.

Както и при класическите невролептици са наблюдавани и много редки случаи на водна интоксикация, която се дължи или на полидипсия или на вторична хипонатриемия, в следствие на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон при психотични пациенти лекувани с risperidone. В много редки случаи по време на лечение с risperidone се съобщава за хипергликемия и влошаване на съществуващ захарен диабет (виж т. 4.4.).

От страна на пикочо-половата система

Могат да се наблюдават еректилна дисфункция, нарушения в еякулацията, аноргазмия, приапизъм, дизурия, полиурия и инконтиненция на урина.

От страна на кръвта

В някои случаи са наблюдавани анемия и леко понижено в броя на неутрофилите и/или тромбоцитите.

От страна на сензорните органи

В изолирани случаи са наблюдавани нарушения в акомодацията, замъглено зрение, ксерофталмия и ринит.

От страна на мускуло-скелетната система

Артралгия и миалгия.

4.9. Предозиране

Симптоми:

Наблюдаваните симптоми са всъщност увеличени фармакологични ефекти на лекарството като сънливост, седация, хипотония, тахикардия и екстрапирамидни симптоми. Описано е предозиране с 360 mg risperidone. Наличните данни предполагат много голяма терапевтична ширина. В редки случаи е наблюдавано удължаване на QT-интервала при предозиране.

В случай на остро предозиране трябва да бъде разгледана възможността от предозиране с повече лекарства.

Лечение:

Осигуряват се свободни дихателните пътища за да се поддържа вентилацията и респективно оксигенацията. Може да се направи стомашна промивка (след интубацията, ако пациентът е в безсъзнание) и приложение на активен въглен заедно с лаксативно лекарство. Мониторирането на сърдечно-съдовата функция трябва да започне веднага, което трябва да включва ЕКГ за диагностициране на евентуални аритмии.

Няма специфичен антидот. Прилага се общоукрепващо лечение, ако се подозира предозиране. Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да бъдат лекувани по подходящ начин, например интравенозни вливания и/или симпатикомиметични лекарства. В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика трябва да се приложи антихолинергично лечение. Необходимо е стриктно медицинско наблюдение до възстановяването на пациента.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: антипсихотици, селективни моноаминергични антагонисти.

АТС: N05A X08

Risperidone е селективен моноаминергичен антагонист с уникални свойства. Той има висок афинитет към серотонинергичните 5-HT₂ и допаминергичните D₂- рецептори. Вероятно risperidone упражнява антипсихотичния си ефект чрез едновременен серотонинов (5-HT₂) и допаминово (D₂) антагонизъм. Risperidone се свързва също с α_1 -адренорецепторите и с по-нисък афинитет към серотонинергичните 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D} и 5-HT_{1A} рецепторите, допаминовите D₁-рецепторите, H₁-хистаминергични и α_2 -адренергичните рецептори. Risperidone няма афинитет към мускариновите и β_1 и β_2 -адренорецепторите. Макар че risperidone е мощен D₂ антагонист, който подобрява позитивните симптоми на психозите, той потиска по-малко моторната активност и в по-малка степен индуцира каталепсия в сравнение с класическите невролептици. Балансираният централен серотонинов и допаминово антагонизъм може би намалява възникването на екстрапирамидни нежелани реакции и разширява терапевтичната му активност върху негативните и афективни симптоми на психозите.

5.2. Фармакокинетика

Risperidone се резорбира напълно след перорално приложение като достига пикова плазмена концентрация за 1-2 часа. Резорбцията му не се повлиява от приема на храна, така че е без значение дали се приема преди и след хранене.

Най-важният метаболитен път на risperidone е хидроксилирането му от CYP2D6 цитохром Р450-изоензим до 9-hydroxyrisperidone, който има подобна фармакологична активност като risperidone (активен метаболит). Risperidone и неговият активен метаболит 9-hydroxyrisperidone заедно формират активната антипсихотична фракция. Един по-малко важен метаболитен път е N-деалкилирането. След перорално приложение от психотични пациенти risperidone се екскретира с време на полуживот от около 3 часа. Елиминационният полуживот на активната антипсихотична фракция е 24 часа.

Стабилна плазмена концентрация се постига за 1 ден за risperidone и за 4-5 дни за 9-hydroxyrisperidone при повечето пациенти. Плазмената концентрация на risperidone е дозопропорционална в терапевтичния дозов диапазон.

Risperidone се разпространява бързо в организма. Неговият обем на разпределение е 1-2 l/kg телесно тегло. Risperidone се свързва с албумините и α_1 -киселите гликопротеини. Свързването с плазмените протеини е 88 % за risperidone и 77 % за 9-hydroxyrisperidone.

Една седмица след започване на приложението 70 % от дозата се екскретира чрез урината и 14 % чрез фециса. В урината risperidone и 9-hydroxyrisperidone представляват 35-45 % от дозата. Останалата фракция се състои от неактивни метаболити.



Особени групи пациенти

При проучвания с еднократна доза активната антипсихотична фракция показва повишени плазмени нива и забавена екскреция при пациенти в напреднала възраст и при такива с бъбречна недостатъчност. Плазмената концентрация на risperidone беше нормална при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Фармакокинетиката на risperidone и 9-hydroxyrisperidone при деца беше подобна на тази намерена при възрастни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В (суб)хронични токсикологични проучвания с приложение на risperidone на полово незрели плъхове и кучета бяха наблюдавани дозозависими ефекти и при мъжките и при женските животни – в гениталния тракт и млечните жлези. Тези ефекти могат да бъдат свързани с увеличените плазмени нива на пролактин, причинени от D₂ рецепторния антагонизъм на risperidone.

Карциногенност: Risperidone няма първични карциногенни ефекти, обаче най-вероятно поради увеличените серумни нива на пролактина, проучванията при мишки и плъхове показаха статистически значимо увеличение на честотата на аденом на хипофизата, аденом на ендокринния панкреас и аденокарцином на млечната жлеза.

Мутагенност: Според проведените проучвания risperidone не притежава мутагенни ефекти. Risperidone няма ефект върху репродуктивната функция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, sodium laurilsulfate.

Обвивка:

Rileptid 1 mg филмирани таблетки

Opadry-Y-1-7000 white: hypromellose, titanium dioxide (E 171), macrogol 400.

Rileptid 2 mg филмирани таблетки

Opadry green 03B21370: hypromellose, titanium dioxide (E 171), macrogol 400, indigo carmine aluminium lake (E 132), quinoline yellow aluminium lake (E 104).

Rileptid 3 mg филмирани таблетки

Opadry green 03B21372: hypromellose, titanium dioxide (E 171), macrogol 400, indigo carmine aluminium lake (E 132), quinoline yellow aluminium lake (E 104).

Rileptid 4 mg филмирани таблетки

Opadry green 03B21368: hypromellose, titanium dioxide (E 171), macrogol 400, indigo carmine aluminium lake (E 132), quinoline yellow aluminium lake (E 104).

6.2. Несъвместимости

Не са известни.



6.3. Срок на годност

Rileptid 1 mg и 2 mg филмирани таблетки: 30 месеца.

Rileptid 3 mg и 4 mg филмирани таблетки: 3 години.

Партидният номер, датата на производство и датата на изтичане на срока на годност на лекарството са отпечатани върху опаковката.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява под 25⁰С.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

10, 20 или 60 филмирани таблетки на PVC/PVDC/алуминиев блистер поставени в картонена кутийка заедно с листовката за пациента.

6.6. Препоръки при употреба (отпускане)

Да се отпуска само по рецепта след верификация на диагнозата от специалист или болнично заведение и под постоянно наблюдение от специалист.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals Public Limited Company

Kereszturi ut 30-38.

1106 Budapest, HUNGARY

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ИЗДАВАНЕ НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Септември 2006 г.

