

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Rileptid® film-coated tablets**  
Рилептид филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 02-11.09  
разрешение за употреба № 11-14695-8

### 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 седирание 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  $\alpha_1$ -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.

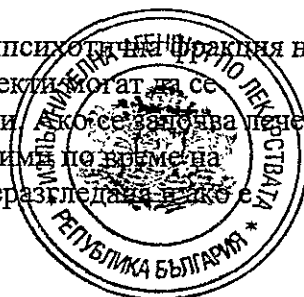
Всяка филмирана таблетка съдържа 76 mg лактоза. Пациенти с редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

#### 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, брадикарзия, 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-HT<sub>2</sub> и допаминергичните D<sub>2</sub>- рецептори. Вероятно risperidone упражнява антипсихотичния си ефект чрез едновременен серотонинов (5-HT<sub>2</sub>) и допаминово (D<sub>2</sub>) антагонизъм. Risperidone се свързва също с  $\alpha_1$ -адренорецепторите и с по-нисък афинитет към серотонинергичните 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>1A</sub> рецепторите, допаминовите D<sub>1</sub>-рецепторите, H<sub>1</sub>-хистаминергични и  $\alpha_2$ -адренергичните рецептори. Risperidone няма афинитет към мускариновите и  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторите. Макар че risperidone е мощен D<sub>2</sub> 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  $\alpha_1$ -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 D<sub>2</sub> 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 25<sup>0</sup>С.

### **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.

