

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рев. №	20060440/41/48/4-
Разрешение №	62004-7 23-03-2023
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Торендо 1 mg филмирани таблетки  
Торендо 2 mg филмирани таблетки  
Торендо 3 mg филмирани таблетки  
Торендо 4 mg филмирани таблетки

Torendo 1 mg film-coated tablets  
Torendo 2 mg film-coated tablets  
Torendo 3 mg film-coated tablets  
Torendo 4 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg, 2 mg, 3 mg или 4 mg рисперидон (*risperidone*).

Помощни вещества с известно действие:

	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
Лактоза	110,6	109,9	109,2	108,4

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

1 mg таблетка: бяла, овална, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

2 mg таблетка: Оранжева, овална, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

3 mg таблетка: Жълта, овална, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

4 mg таблетка: Зелена, овална, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да се дели на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Торендо е показан за лечение на шизофрения.

Торендо е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство.

Торендо е показан за краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, които са нечувствителни към нефармакологичните подходи и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.

Торендо е показан за краткосрочно симптоматично лечение (до 6 седмици) на персистираща поведенческа агресия при деца на възраст над 5 години и при юноши с диагностицирана



критериите на DSM-IV, при които тежестта на агресивното или друго деструктивно поведение изисква фармакологично лечение. Фармакологичното лечение трябва да бъде неразделна част от по-широка програма за лечение, включваща психо-социална и образователна интервенция. Това е препоръчително, ако рисперидон се предписва от специалист по детска неврология, детско-юношески психиатър или от лекари, добре запознати с лечението на поведенческо разстройство при деца и юноши.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Шизофрения

##### *Възрастни*

Торендо може да се дава веднъж или два пъти дневно.

Пациентите трябва да започват с 2 mg рисперидон на ден. Дозата може да бъде повишена на втория ден на 4 mg. В следствие дозата може да остане непроменена или да се индивидуализира по-нататък, ако е необходимо. Повечето пациенти се чувстват добре при дневна доза между 4 и 6 mg. При някои пациенти може да е подходящо коригиране на дозата в продължение на по-дълъг период, както и по-ниска начална и поддържаща доза.

Дозите над 10 mg дневно не са показали по-добър ефект от по-ниските дози и може да причинят по-честа поява на екстрапирамидна симптоматика. Безопасността на дози, по-големи от 16 mg дневно, не са подлагани на оценка, и следователно те не се препоръчват.

##### *Старческа възраст*

Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти на ден. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с увеличение от 0,5 mg два пъти на ден до 1 или 2 mg два пъти на ден.

##### *Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата на рисперидон при деца и юноши под 18-годишна възраст с шизофрения поради недостатъчно данни за ефикасност.

#### Манийни епизоди при биполярни разстройства

##### *Възрастни*

Торендо трябва да се приема веднъж дневно, като се започне с 2 mg рисперидон. Коригиране на дозата, ако има показания за това, трябва да се прави на интервали, не по-малки от 24 часа, и то с увеличаване на дозата от 1 mg дневно. Рисперидон се прилага при гъвкаво дозиране в интервал от 1 до 6 mg дневно до оптимизиране на нивото на ефикасност и толерантност при всеки пациент. Дневна доза над 6 mg рисперидон не е изследвана при пациенти с манийни епизоди.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителното лечение с Торендо трябва непрекъснато да се оценява и обосновава.

##### *Старческа възраст*

Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти дневно. Тази доза се преценява индивидуално при увеличение с 0,5 mg два пъти дневно до 1 или 2 mg два пъти дневно. Тя като клинична



опит при хора в старческа възраст е ограничен, употребата трябва да е внимателна.

### Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на рисперидон при деца и юноши под 18-годишна възраст с биполярна мания поради недостатъчни данни за ефикасност.

### Персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер

Препоръчва се начална доза от 0,25 mg два пъти дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg два пъти дневно, но не по-често от всеки втори ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 0,5 mg два пъти дневно за повечето пациенти. Някои пациенти, обаче, може да се чувстват добре от доза до 1 mg два пъти дневно.

При пациенти с персистираща агресия при деменция на Алцхаймер Торендо не се прилага повече от 6 седмици. По време на лечението пациентите трябва да се подлагат често и редовно на оценка и отново да се преценява необходимостта от продължаване на лечението.

### Поведенчески разстройства

#### *Деца и юноши от 5- до 18-годишна възраст*

За пациенти с тегло  $\geq 50$  kg се препоръчва първоначална доза 0,5 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,5 mg веднъж дневно не по-често от интервали през един ден, ако е необходимо. За повечето пациенти оптималната дозировка е 1 mg веднъж дневно. Някои пациенти, обаче, може да се чувстват добре от 0,5 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 1,5 mg веднъж дневно. За пациенти с тегло  $< 50$  kg се препоръчва първоначална дозировка от 0,25 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg веднъж дневно не по-често от интервали през ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 0,5 mg веднъж дневно за повечето пациенти. Някои пациенти обаче може да се чувстват добре от 0,25 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 0,75 mg веднъж дневно.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителното лечение с Торендо трябва да се оценява периодично.

Торендо не се препоръчва при деца под 5-годишна възраст, тъй като няма опит при деца, по-малки от 5 години, с такива разстройства.

### Увреждане на бъбреците и черния дроб

Пациентите с бъбречно увреждане имат понижена способност да елиминират активната антипсихотична фракция, отколкото възрастните с нормална бъбречна функция. Пациентите с увредена функция на черния дроб имат повишена плазмена концентрация на свободната фракция на рисперидон.

Независимо от индикациите, началната и следващите дозировки трябва да са намалени наполовина и коригирането на дозата трябва да бъде по-бавно при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Торендо трябва да се прилага внимателно при тези групи пациенти.

### Начин на приложение

Торендо е за перорално лечение. Храната не повлиява абсорбцията на Торендо.



При прекратяване на лечението се препоръчва постепенно намаляване на дозата. Много рядко се описват остри симптоми при рязко прекъсване на лечението с високи дози антипсихотични лекарства, включително гадене, повръщане, изпотяване и безсъние (вж. точка 4.8). Може да се наблюдава и възобновяване на психотичните симптоми и се съобщава за поява на неволеви двигателни разстройства (като например акатизия, дистония и дискинезия).

#### *Преминаване от други антипсихотици*

Когато е медицински оправдано, се препоръчва постепенно спиране на предишното лечение, когато се препоръчва да започне лечение с Торендо. Също така, ако е медицински оправдано, при преминаване на пациента от депо антипсихотични препарати се препоръчва терапията с Торендо да започне в деня на следващата инжекция от схемата. Необходимостта от продължаване на провежданото антипаркинсоново лечение трябва периодично да се преразглежда.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти в старческа възраст с деменция

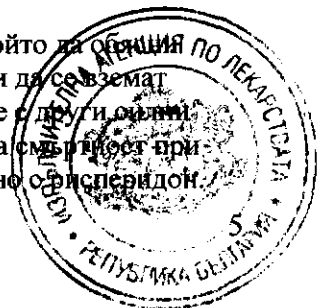
##### *Повишена смъртност при възрастни хора с деменция*

При мета-анализ на 17 контролирани проучвания с атипични антипсихотици, включително рисперидон, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекуваните с атипични антипсихотици имат повишена смъртност в сравнение с тези на плацебо. При плацебо-контролирани проучвания в популацията пациенти, лекувани с рисперидон, смъртността е 4% при лекувани с рисперидон пациенти, сравнено с 3,1% при пациенти на плацебо. Съотношението на вероятности (95% точен доверителен интервал) е 1,21 (0,7; 2,1). Средната възраст на пациентите с летален изход е 86 години (между 67-100). Данните от две големи проучвания показват, че възрастните хора с деменция, които са лекувани с конвенционалните антипсихотици също са изложени на леко повишен риск от смърт в сравнение с тези, които не се лекуват. Има достатъчно данни, за да се даде твърда прогноза на точната степен на риска като причината за повишения риск не е известна. Степента, с която съобщенията за повишена смъртност при обсервационните проучвания се отнасят към антипсихотичното лекарство, за разлика от някои от характеристиките на пациентите не е ясна.

##### *Едновременно приложение на фуросемид*

При плацебо-контролирани клинични проучвания с рисперидон, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани едновременно с фуросемид и рисперидон, се наблюдава по-висока смъртност (7,3%; средна възраст 89 години, между 75-97) в сравнение с пациенти, лекувани само с рисперидон (3,1%; средна възраст 84 години, между 70-96) или само с фуросемид (4,1%; средна възраст 80 години, между 67-90). Увеличената смъртност при пациенти, лекувани с фуросемид и рисперидон, е наблюдавана при две от общо четири клинични проучвания. Едновременното приложение на рисперидон с други диуретици (главно приложението на тиазидни диуретици в ниски дози) не се свързва със същото заключение.

Не е намерен патофизиологичен механизъм и няма последователен модел, който да обясни причината за наблюдаваната смъртност. Въпреки това трябва да се внимава и да се вземат предвид ползите и рисковете от такава комбинация или съпътстващо лечение с други диуретици, преди да се вземе решение за нейното прилагане. Няма увеличена смъртност при пациентите, които приемат други диуретици като съпътстващо лечение заедно с рисперидон.



Независимо от лечението, дехидратацията е рисков фактор за смъртност и трябва внимателно да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

#### Нежелани мозъчно-съдови реакции (НМСР)

Приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани събития са били наблюдавани при рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания при популация с деменция при използване на някои атипични антипсихотици.

Събраните данни от 6 плацебо контролирани проучвания с рисперидон главно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с деменция показват, че НМСР (сериозни и несериозни, комбинирани) се получават при 3,3% (33/1009) от пациентите, лекувани с рисперидон, и при 1,2% (8/712) при пациентите, приемащи плацебо. Отношението на вероятността (95% точен доверителен интервал) е 2,96 (1,34; 7,50). Механизмът за този повишен риск не е известен. Повишеният риск не е изключен за други антипсихотици или други групи пациенти. Торендо трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Рискът от НМСР е значимо по-висок при пациенти със смесен или съдов тип деменция при сравнение с деменция на Алцхаймер. Затова пациенти с друг тип деменция, различна от деменция на Алцхаймер, не трябва да се лекуват с рисперидон.

Лекарите трябва да преценят риска и ползата от приложението на Торендо при пациенти в старческа възраст с деменция, като вземат предвид прогностичните критерии за инсулт при всеки един пациент. Пациентите или хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за признаци и симптоми на НМСР като внезапна слабост или скованост на лицето, ръцете или краката, и за проблеми с говора или със зрението. Всички възможности за лечение трябва да се обмислят незабавно, включително преустановяване на лечението с рисперидон.

Торендо трябва да се използва за краткосрочно лечение на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер само като допълнение към нефармакологичните подходи, когато те имат ограничена ефективност или не са ефикасни и когато има потенциален риск пациентите да бъдат опасни за самите тях или околните.

Пациентите трябва редовно да бъдат подлагани на преоценка, както и необходимостта от продължаване на лечението.

#### Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ)

Има съобщения за венозна тромбоемболия (ВТЕ) при лечение с антипсихотични лекарства. Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често присъстват и рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с Торендо и съответно да се предприемат превантивните мерки.

#### Ортостатична хипотония

Поради алфа-блокиращото действие на рисперидон е възможна появата на (ортостатична) хипотония, особено по време на началния период на адаптиране на дозата. Клинично значима хипотония се наблюдава в постмаркетинговия период, при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение. Торендо трябва да се прилага внимателно при пациенти, за които се знае, че имат сърдечно-съдово заболяване (напр. Сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, нарушения на проводимостта, дехидратация, хиповолемия, или мозъчно-съдова болест), и дозата трябва да бъде постепенно адаптирана според препоръките (вж. точка 4.2). Ако се появи хипотония, трябва да се обмисли намаляване на дозата.

#### Левкопения, неутропения и агранулоцитоза



Случаи на левкопения, неутропения и агранулоцитоза са съобщени при употреба с антипсихотици, включително рисперидон. Агранулоцитоза е съобщавана много рядко (<1/10 000 пациенти) по време на постмаркетинговото наблюдение.

Пациентите с анамнеза за клинично значим нисък брой на белите кръвни клетки или лека ртсвоиндуцирана левкопения/неутропения, трябва да бъдат проследявани през първите няколко месеца от лечението и преустановяването на лечението с рисперидон трябва да се има предвид при първите признаци на клинично значим спад на белите кръвни клетки при отсъствие на други фактори.

Пациентите с клинично значима неутропения трябва да бъдат внимателно проследявани за наличие на повишена телесна температура (треска) или други симптоми или признаци на инфекция и да бъдат лекувани незабавно, ако възникнат такива симптоми или признаци. При пациентите с тежка неутропения (абсолютен брой неутрофили <1 X 10<sup>9</sup>/L) трябва да се преустанови приема на рисперидон и да проследява броят на белите кръвни клетки до нормализирането му.

### Късна дискинезия/екстрапирамидни симптоми (КД/ЕПС)

Лекарствата със свойства на антагонисти на допаминовите рецептори, са свързани с индуцирането на късна дискинезия, която се характеризира с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Появата на екстрапирамидна симптоматика е рисков фактор за късна дискинезия. Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли спирането на всички антипсихотици.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, получаващи едновременно психостимуланти (напр. метилфенидат) и рисперидон едновременно, тъй като екстрапирамидни симптоми могат да възникнат при коригиране на едно или и двете лекарства. Препоръчва се постепенно оттегляне на стимулиращо лечение (вж. точка 4.5).

### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

При приложение на антипсихотици се съобщава за възникване на невролептичен малигнен синдром, който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на вегетативната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа. Допълнителни симптоми могат да бъдат миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. В този случай, всички антипсихотици, включително Торендо, трябва да бъдат спрени.

### Болест на Паркинсон и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва да преценят рисковете спрямо ползата, когато предписват антипсихотици, включително Торендо, на пациенти с Болест на Parkinson или деменция с телца на Lewy (DLB). Възможно е влошаване на Болест на Parkinson от рисперидон. При двете групи съществува повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотичните лекарства; тези пациенти се изключват от клинични проучвания. Проявата на тази повишена чувствителност като допълнение към екстрапирамидната симптоматика може да включва объркване, обнубиляция, постурална нестабилност с чести падания.

### Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, захарен диабет или обостряне на съществуващ захарен диабет по време на лечението с рисперидон. При някои случаи е докладвано за повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Има много редки съобщения за кетоацидоза и редки за диабетна кома. Препоръчва се подходящо наблюдение съгласно утвърдените ръководства за приложение на антипсихотици.



Пациентите, лекувани с атипични антипсихотични, включително рисперидон, трябва да бъдат проследявани за симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет трябва да бъдат проследявани редовно за влошаване контрола на глюкозата.

#### Покачване на тегло

Има съобщения за значително покачване на теглото при употреба на рисперидон. Теглото трябва да се наблюдават редовно.

#### Хиперпролактинемия

Хиперпролактинемията е често срещана нежелана реакция от лечението с рисперидон. Препоръчва се оценка на плазменото ниво на пролактин при пациенти с признаци на нежелана реакция, свързана с пролактин (например гинекомастия, менструални нарушения, ановулация, нарушения на фертилитета, намалено либидо, еректилна дисфункция и галакторея).

Проучвания с тъканни култури показват, че растежът на клетки при тумор на гърдата при човека може би се стимулира от пролактин. Макар че не е ясна връзката с приложението на антипсихотици, доколкото е доказано в клинични и епидемиологични проучвания, препоръчва се повишено внимание при пациенти със значима анамнеза. Торендо трябва да се прилага внимателно при пациенти с прешестваща хиперпролактинемия и при пациенти с вероятност за пролактин-зависими тумори.

#### Удължаване на QT- интервала

В пост-маркетинговия период много рядко се съобщава за удължаване на QT-интервала. Както и с другите антипсихотици, трябва да се внимава, когато рисперидон се предписва на пациенти, за които се знае, че страдат от сърдечносъдови заболявания, които имат фамилна обремененост за удължен QT-интервал, брадикардия или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), тъй като това може да повиши риска от ритъмни нарушения, както и при едновременната употреба на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала.

#### Припадъци

Торендо трябва да се използва внимателно при пациенти, които имат анамнеза за припадъци или други състояния, които потенциално могат да намалят прага за припадъци.

#### Приапизъм

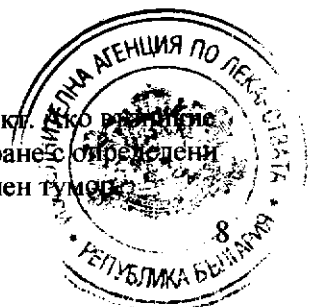
По време на лечението с рисперидон може да се получи приапизъм поради неговия алфа-адренергичен блокиращ ефект.

#### Регулиране на телесната температура

Смята се, че антипсихотиците разстройват способността на организма да регулира телесната температура. Добре е да се вземат съответни мерки, когато Торендо се предписва на пациенти, които се излагат на състояния, които може да допринесат за повишаване на телесната температура, например усилено физическо натоварване, излагане на голяма горещина, получаване на съпътстващо лечение с антихолинергична активност или дехидратиране.

#### Антиеметичен ефект

При предклинични проучвания с рисперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. При хората, този ефект може да прикрие признаците и симптомите на предозиране с определени лекарства или на състояния като чревна обструкция, синдром на Reye и мозъчен тумор.





### Нарушение на бъбречната и чернодробната функция

Пациентите с бъбречно увреждане имат по-малка способност да елиминират активната антипсихотична фракция в сравнение с възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Пациентите с нарушена чернодробна функция имат повишаване в плазмената концентрация на свободната фракция на рисперидон (вж. точка 4.2).

### Интраоперативен синдром на малката зеница (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS))

При операция на катаракта при пациенти, лекувани с лекарства с алфа 1a-адренергичен антагонистичен ефект, включително рисперидон (вж. точка 4.8), е наблюдаван интраоперативен синдром на малката зеница (IFIS).

Възможно е IFIS да увеличи риска от очни усложнения по време и след операцията. Настоящото или миналото приложение на лекарства с алфа 1a-адренергичен антагонистичен ефект трябва да бъде известно на офталмологичния хирург преди операцията. Потенциалната полза от спирането на алфа 1 блокиращата терапия преди операция на катаракта не е установена и трябва да бъде преценена спрямо риска от спиране на антипсихотичната терапия.

### Педиатрична популация

Преди изписване на рисперидон на деца или юноши с поведенчески разстройства трябва цялостно оценяване за физикални и социални причини на агресивното поведение, като например причиняване на болка или несъответстващи на средата искания.

При тази група трябва внимателно да се следи седативният ефект на рисперидон поради възможните последици върху способността за учене. Промяната на времето на прилагане на рисперидон може да подобри въздействието на седативното средство върху вниманието на децата и юношите.

Рисперидон се свързва със средно увеличение на телесното тегло и индекса на телесната маса (ИТМ). Препоръчително е базово измерване на теглото преди лечението и регулярното му мониториране. Лечението с рисперидон с продължителност до 1 година не показва нежелани лекарствени реакции върху растежа и половото съзряване. Промените в ръста при дългосрочни екстензивни отворени проучвания са в рамките на нормата, очаквана за възрастта. Ефектите върху половото съзряване и ръста при дългосрочно лечение с рисперидон не са адекватно проучени.

Поради потенциалните ефекти от продължителната хиперпролактинемия върху растежа и половото съзряване при деца и юноши трябва да се прави редовна клинична оценка на ендокринния статус, включително измерване на ръст, тегло и полово съзряване, контрол на менструацията и други потенциално свързани с пролактина ефекти.

Резултатите от едно малко пост-маркетингово обсервационно проучване показват, че пациентите с експозиция на рисперидон на възраст между 8 и 16 години са били средно с 3,0 до 4,8 cm по-високи от тези, които са получили други атипични антипсихотични лекарства. Това проучване не е достатъчно, за да се определи дали експозицията на рисперидон има някакво въздействие върху окончателния ръст при възрастни или дали резултатът се дължи на прякото въздействие на рисперидон върху костния растеж или на ефекта на самото основно заболяване върху растежа на костите, или в резултат на по-добър контрол на подлежащото заболяване, което е довело до увеличаване на ръста.

По време на лечение с рисперидон редовно трябва да се следи за екстрапирамидни симптоми и други двигателни нарушения.



За специфични препоръки при дозировка при деца и юноши вижте точка 4.2.

#### Специални предупреждения за помощните вещества

Филмираните таблетки Торендо съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени дефекти като непоносимост към галактоза, дефицит на обща лактаза или на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. по същество "без натрий".

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакодинамично-свързани взаимодействия

##### *Лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала*

Както с други антипсихотици, внимателно се обмисля изписване на рисперидон с други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала, като антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропafenон, амиодарон, соталол), трицикличен антидепресант (напр. amitriptилин), тетрациклични антидепресанти (напр. мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои антимальарийни лекарства (напр. хинин и мефлокин) и с лекарства, които причиняват електролитен дисбаланс (хипокалемия, хипомагнезиемия) или брадикардия, или такива, които инхибират чернодробния метаболизъм на рисперидон. Този списък е примерен, а не изчерпателен.

*Централно-действащи лекарствени продукти и алкохол* Рисперидон трябва да се употребява с повишено внимание при комбинация с други централнодействащи вещества, особено включващи алкохол, опиати, антихистаминови и бензодиазепини поради повишения риск от седирание.

##### *Леводопа и допаминови агонисти*

Рисперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и на други допаминови агонисти. Ако тази комбинация се счита за необходима, особено при краен стадий на болест на Parkinson, трябва да се изпише най-ниската ефективна доза.

##### *Лекарствени продукти с хипотензивен ефект*

Клинично значима хипотония се наблюдава в постмаркетинговия период при едновременно прилагане на рисперидон с антихипертензивно лечение.

##### *Палиперидон*

Едновременната употреба на перорален рисперидон с палиперидон не се препоръчва, тъй като палиперидон е активен метаболит на рисперидон и комбинацията от двете може да доведе до адитивна експозиция на активната антипсихотична фракция.

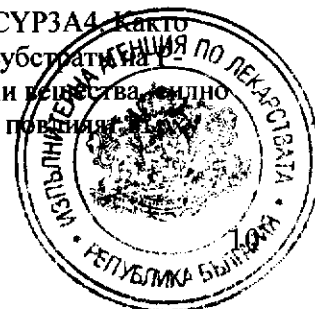
##### *Психостимуланти*

Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с рисперидон може да доведе до екстрапирамидни симптоми при промяна на едно или и двете лечения (вж. точка 4.4).

#### Фармако-кинетично свързани взаимодействия

Храната не влияе на абсорбцията на рисперидон.

Рисперидон се метаболизира главно чрез CYP2D6 и в по-малка степен чрез CYP3A4. Както рисперидон, така и неговият активен метаболит 9-хидроксирисперидон са субстрати на гликопротеин (P-gp). Вещества, които променят активността на CYP2D6 или вещества, които инхибират или индуцират активността на CYP3A4 и/или P-gp, могат да повлияят на фармакокинетиката на активната антипсихотична фракция на рисперидон.



### *Мощни инхибитори на CYP2D6*

Едновременното приложение на рисперидон с мощни инхибитори на CYP2D6 може да увеличи плазмените концентрации на рисперидон, но в по-малка степен на активната антипсихотична фракция. По-високите дози на мощен инхибитор на CYP2D6 могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон (например пароксетин, вж. по-долу). Очаква се, че други CYP 2D6 инхибитори, като хинидин, могат да повлияят плазмените концентрации на рисперидон по подобен начин. Когато се започва или преустановява едновременният прием на пароксетин, хинидин или друг мясен инхибитор на CYP2D6, особено при по-високи дози, лекарят трябва да преоцени дозата на рисперидон.

### *CYP3A4 и/или P-гр инхибитори*

Едновременното приложение на рисперидон с мощен инхибитор на CYP3A4 и/или P-гр могат значително да повиши плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Когато се започва или преустановява приема на итраконазол или друг силен CYP3A4 и/или P-гр инхибитор, лекарят трябва да преоцени дозата на рисперидон.

### *CYP3A4 и/или P-гр индуктори*

Едновременното приложение на рисперидон с мощен индуктор на CYP3A4 и/или P-гр може да намали плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Когато се започва или преустановява съпътстваща терапия с карбамазепин или с друг мощен индуктор на CYP3A4 и/или P-гр, лекарят трябва да преоцени дозирането на рисперидон. Индукторите на CYP3A4 проявяват ефекта си отложено във времето и може да отнеме поне 2 седмици, за да се постигне максимален ефект след започването. Обратно, при преустановяване на лечението, може да отнеме поне 2 седмици за намаляване на индуцирането на CYP3A4.

### *Лекарствени продукти с висок потенциал на свързване с плазмените протеини*

Когато рисперидон се приема едновременно с лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с плазмените протеини, не са наблюдавани клинично значимо изместване на някой от лекарствените продукти от плазмените протеини.

Когато се използва едновременно приложение, трябва да се потърси информация относно начина на биотрансформация и възможната нужда от адаптиране на дозата.

### Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни. Значението на резултатите от тези проучвания при педиатрични пациенти не е известно.

Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с рисперидон при деца и юноши не променя фармакокинетиката и ефикасността на рисперидон.

### Примери

Примери за лекарства, които потенциално могат да взаимодействат или за които е показано, че не взаимодействат с рисперидон, са изброени по-долу:

### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на рисперидон

#### Антибиотици:

- Еритромицин, умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-гр, не променя фармакокинетиката на рисперидон и активната антипсихотична фракция.
- Рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4 и индуктор на P-гр, понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция.

#### Антихолинестерази:



- Донепезил и галантаминът, субстратите както на CYP2D6, така и на CYP3A4, не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и активната антипсихотична фракция.

#### Антиепилептици:

- Карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4 и индуктор на P-gp, понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Подобни ефекти могат да се наблюдават с напр. фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробния ензим на CYP 3A4, както и P-гликопротеин.
- Топирамат слабо редуцира бионаличността на рисперидон, но не и на активната антипсихотична фракция. Затова е малко вероятно това взаимодействие да има клинично значение.

#### Противогъбични средства:

- Итраконазол, мощен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, при доза от 200 mg/ден повиши плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция с около 70% при дози на рисперидон от 2 mg до 8 mg/ден.
- Кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, при доза от 200 mg/ден повишава плазмените концентрации на рисперидон и намалява плазмените концентрации на 9-хидроксирисперидон.

#### Антипсихотици:

- Фенотиазините могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция.

#### Антивирусни:

- Протеазни инхибитори: няма официални данни от проучването; тъй като ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2D6, ритонавир и стимулираните от ритонавир протеазните инхибитори потенциално повишават концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

#### Бета-блокери:

- Някои бета-блокери могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция.

#### Блокери на калциевите канали:

- Верапамил, умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, повишава плазмената концентрация на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.

#### Лекарствени продукти за стомашно-чревния тракт:

- H2-рецепторни антагонисти: циметидин и ранитидин, и двата слаби инхибитори на CYP2D6 и CYP3A4, повишават бионаличността на рисперидон, като повишават в незначителна степен тази на активната антипсихотична фракция.

#### SSRI и трициклични антидепресанти:

- Флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, повишава плазмената концентрация на рисперидон, но в по-малка степен на активната антипсихотична фракция.



- Пароксетинът, мощен инхибитор на CYP2D6, повишава плазмените концентрации на рисперидон, но при дози до 20 mg/ден, в по-малка степен активната антипсихотична фракция. По-високите дози пароксетин обаче могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.
- Трицикличните антидепресанти могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция. Амитриптилин не повлиява фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция.
- Сертралин, слаб инхибитор на CYP2D6 и флувоксамин, слаб инхибитор на CYP3A4, при дози до 100 mg/ден не се асоциират с клинично значими промени в концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Все пак, дози по-високи от 100 mg/ден сертралин или флувоксамин могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

#### Ефект на рисперидон върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

##### Антиепилептици:

- Рисперидон не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на валпроат или топирамат.

##### Антипсихотици:

- Арипипразол, субстрат на CYP2D6 и CYP3A4: Таблетките или инжекционните разтвори с рисперидон не повлияват фармакокинетиката на арипипразол и неговия активен метаболит, дехидроарипипразол.

##### Дигиталисови гликозиди:

- Рисперидон не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

##### Литий:

- Рисперидон не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на литий.

#### Едновременна употреба на рисперидон с фуросемид

- Вижте точка 4.4 относно повишената смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция, приемащи едновременно фуросемид.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на рисперидон при бременни жени. Рисперидон не е тератогенен при проучвания с животни, но са наблюдавани други видове токсичност върху репродуктивната система (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Новородените с експозиция на антипсихотици (включително рисперидон) по време на третия триместър на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемането, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушено храносмилане. Следователно, новородените трябва да се наблюдават внимателно. Следователно Торендо не трябва да се използва при бременност, освен в случаите на категорична необходимост. Ако е необходимо да бъде спряно по време на бременността, това се трябва да става изведнъж.



## Кърмене

При проучвания с животни е установено, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се отделят в млякото. Установено е, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се отделя и в кърмата в малки количества. Няма налични данни за нежелани реакции при кърмачета. Следователно ползата от кърменето е по-голяма в сравнение с потенциалния риск за детето.

## Фертилитет

Както при други лекарства, антагонисти на допаминовите D2 рецептори, рисперидон повишава нивото на пролактин. Хиперпролактинемията може да потисне гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH) от хипоталамуса, което води до понижаване на секрецията на гонадотропин от хипофизата. Това, от своя страна, може да потисне репродуктивната функция чрез нарушаване на гонадалната стероидогенеза при пациенти от женски и мъжки пол.

В неклиничните проучвания не са наблюдавани значими ефекти.

### 4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Торендо повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини поради потенциалния ефект върху нервната система и върху зрението (вж. точка 4.8). Следователно пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към лекарството.

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (разпространение  $\geq 10\%$ ) са: паркинсонизъм, седиране/сомнолентност, главоболие и безсъние. Нежеланите лекарствени реакции, които изглежда да са дозо-зависими, включват паркинсонизъм и акатизия.

По-долу следват всички НЛР, за които се съобщава в клиничните проучвания и в постмаркетинговия период при употреба на рисперидон, като категориите по честота са изчислени на база клиничните изпитвания. Прилагат се следните термини за честотата: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органен клас	Нежелана лекарствена реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		пневмония, бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, синусит, инфекции на пикочните пътища,	инфекции на дихателния тракт, цистит, инфекции на очите, тонзилит, онихомикоза, целулит локализиращи инфекции, вирусни инфекции, акародерматит	инфекция		



		инфекции на ухото, грип				
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			неутропения, понижен брой левкоцити, тромбоцитопения, анемия, понижен хематокрит, повишен брой еозинофили	агранулоцитоза <sup>с</sup>		
<i>Нарушения на имунната система</i>			свръхчувствителнос т	анафилактична реакция <sup>с</sup>		
<i>Нарушения на ендокриннат а система</i>		хиперпролактин емия <sup>а</sup>		несъответстващ а секреция на антидиуретичен хормон, глюкоза в урината		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		повишаване на теглото, повишен апетит, намален апетит	Захарен диабет <sup>б</sup> , хипергликемия, полидипсия, понижаване на теглото, анорексия, повишено ниво на холестерол в кръвта	водна интоксикация <sup>с</sup> , хипогликемия, хиперинсулин- емия <sup>с</sup> , повишение на триглицеридите в кръвта	диабетна кето- ацидоза	
<i>Психични нарушения</i>	безсъние <sup>д</sup>	нарушение на съня, възбуда, депресия, тревожност	мания, състояние на обърканост, подтиснато либидо, нервност, кошмари	кататония, сомнамбулизъм, хранителни разстройства свързани със съня, притъпена чувствителност, аноргазмия		
<i>Нарушения на нервната система</i>	седиране / сомно- лентност, паркин- сонизъм <sup>д</sup> , главоболие	акатизия <sup>д</sup> , дистония <sup>д</sup> , световъртеж, дискинезия <sup>д</sup> , тремор	късна дискинезия, церебрална ишемия, липса на реакция към стимули, загуба на съзнание, подтиснато ниво на съзнание, гърч <sup>д</sup> , синкоп, психомоторна хиперактивност, нарушение на равновесието, нарушена координация, постурален световъртеж, нарушение на	невролептичен малигнен синдром, мозъчносъдово увреждане, диабетна кома, титубация (тремор) на главата		



			вниманието, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия			
<i>Нарушения на очите</i>		замъглено зрение, конюнктивит	фотофобия, сухо око, повишено съззоотделяне, очна хиперемия	глаукома, нарушено движение на очите, въртеливи движения на очите, образуване на коричка по краищата на клепачите, синдром на малката зеница (иноперативен) <sup>c</sup>		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			Вертиго, тинитус, болка в ушите			
<i>Сърдечни нарушения</i>		тахикардия	предсърдно мъждене, атриовентрикуларен блок, проводни нарушения, удължен QT- интервал на ЕКГ, брадикардия, патологични находки в ЕКГ палпитации	синусова аритмия		
<i>Съдови нарушения</i>		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване	белодробен емболизъм, венозен тромбоемболи- зъм		
<i>Респиратор- ни, гръдни и медиастинал- ни нарушения</i>		диспнея, болка във фаринкса и ларинкса, кашлица, епистаксис, носна конгестия	аспирационна пневмония, белодробен застои, конгестия на дихателните пътища, хрипове, свирене в гърдите, дисфония, нарушения на дишането	синдром на апнея по време на сън, хипервентиляци я		





Стомашно-чревни нарушения		болка в корема, стомашен дискомфорт, повръщане, гадене, запек, диария, диспепсия, сухота в устата, зъбобол	фекална инконтиненция, фекалом, гастроентерит, дисфагия, метеоризъм	панкреатит, чревна обструкция, оток на езика, хейлит	илеус	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, еритема	уртикария, пруритус, алопеция, хиперкератоза, екзема, суха кожа, депигментиране на кожата, акне, себореен дерматит, кожни нарушения, лезии на кожата	лекарствен обрив, пърхот	ангиоедем	синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза <sup>c</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулни спазми, мускулно-скелетни болки, болка в гърба, артралгия	повишение на креатинфосфокиназа в кръвта, нарушение на стойката на тялото, скованост на ставите, оток на ставите, мускулна слабост, болка във врата,	рабдомиолиза		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		инконтиненция на урината,	полакиурия, задържане на урината, дизурия			
Състояния, свързани с бременността, родовия и следродовия период				синдром на отнемане при новороденото <sup>c</sup>		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			еректилна дисфункция, нарушения на еякулацията, аменорея, менструални нарушения <sup>d</sup> , гинекомастия, галакторея, нарушена сексуална функция, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, вагинална секреция	приапизъм <sup>c</sup> , закъснение в менструалния цикъл, уголемяване на гърдите, галакторея		



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		оток <sup>d</sup> , пирексия, болка в гърдите, астения, умора, болка	оток на лицето, студени тръпки, повишена телесна температура, нарушение на походката, жажда, дискомфорт в гърдния кош, общо неразположение, абнормни усещания, дискомфорт	хипотермия, понижена телесна температура, студени крайници, абстинентен синдром, индурация <sup>e</sup>		
Хепато-билиарни нарушения			повишаване на трансаминазите, повишаване на гама-глутамилтрансферазата, повишаване на чернодробните ензими	жълтеница		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на инервенции		падане	болка по време на интервенция			

<sup>a</sup> Хиперпролактинемия в някои случаи може да доведе до гинекомастия, нарушения на менструацията, аменорея, липса на овулация, галакторея фертилни нарушения, намалено либидо, еректилна дисфункция.

<sup>b</sup> При плацебо-контролирани проучвания има съобщения за захарен диабет при 0,18% от лицата, лекувани с рисперидон, в сравнение с 0,11% при плацебо групата. Общата честота от всички клинични изпитвания е била 0,43% при всички субекти, лекувани с рисперидон.

<sup>c</sup> Не са наблюдавани при клинични проучвания с рисперидон, а при постмаркетинговата употреба на рисперидон.

<sup>d</sup> Може да възникнат екстрапирамидни нарушения: **паркинсонизъм** (хиперсаливация, мускулно-скелетна скованост, паркинсонизъм, лигавене, синдром на зъбчатото колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулна скованост, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка нарушен глабеларен рефлекс и паркинсонов тремор в покой), **акатизия** (акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойния крак), тремор, **дискинезия**, (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония. **Дистонията** включва дистония, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, контрактура на мускулите, блефароспазм, окулогирация, парализа на езика, лицеви спазми, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плевротонус, спазъм на езика и челюстна скованост. Трябва да се отбележи, че са включени широк спектър от симптоми, но не е необходимо те да имат екстрапирамиден произход. **Инсомнията** включва: начална инсомния, нощно събуждане. **Гърчовете** включват: тонично-клоничен гърч. **Менструални нарушения** включват: нередовен менструален цикъл, олигоменурей. **Отокът** включва: генерализиран оток, периферен оток, тестоват оток.

#### Нежеланите реакции с лекарства, съдържащи палиперидон

Палиперидон е активният метаболит на рисперидон, поради което профилите на нежеланите реакции на тези съединения (включително и за пероралните и инжекционните форми) са свързани. В допълнение към горепосочените нежелани реакции са съобщени следните нежелани реакция, наблюдавани при употребата на палиперидон и които могат да бъдат очаквани и при употребата на рисперидон.



## Сърдечни нарушения: синдром на постуралната ортостатична тахикардия

### *Ефекти на класа*

Както и с всички други антипсихотици, в много редки случаи в постмаркетинговия период се съобщава за удължаване на QT-интервала след прием на рисперидон. Други сърдечни ефекти от този клас, за които се съобщава при антипсихотиците, които удължават QT-интервала, включват камерна аритмия, внезапна смърт, сърдечен арест и Torsades de Pointes.

### *Венозен тромбоемболизъм*

Съобщени са случаи на венозен тромбоемболизъм, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна тромбоза, при употреба на антипсихотични лекарства (с неизвестна честота).

### *Покачване на тегло*

При сравнение на групи възрастни пациенти с шизофрения, отговарящи на критерия за покачване на тегло  $\geq 7\%$  от телесното тегло, третирани съответно с рисперидон и с плацебо в сборни 6- до 8-седмични плацебо контролирани клинични проучвания, се установява статистически значимо по-голямо покачване на тегло при групата с рисперидон (18%), в сравнение с групата с плацебо (9%). При събирателни плацебо контролирани 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остра мания процентът на повишаване на теглото  $\geq 7\%$  в края на изследването е сравнимо при двете групи – рисперидон (2,5%) и плацебо (2,4%) – и е малко по-висок при контролната група (3,5%).

В популация на деца и юноши с поведенчески и други разстройства с деструктивно поведение, при дългосрочни проучвания теглото се увеличава средно със 7,3 kg след 12 месеца лечение. Очакваното покачване на тегло за здравите деца на възраст от 5 до 12 години е 3 до 5 kg годишно. От 12 до 16 години това покачване на тегло от 3 до 5 kg годишно се поддържа при момчетата, докато момчетата наддават приблизително 5 kg годишно.

### Допълнителна информация за специални групи пациенти

Нежеланите лекарствени реакции при пациенти в старческа възраст с деменция или при деца, за които се съобщава по-често, отколкото при възрастни пациенти, са описани по-долу:

#### *Пациенти в старческа възраст с деменция*

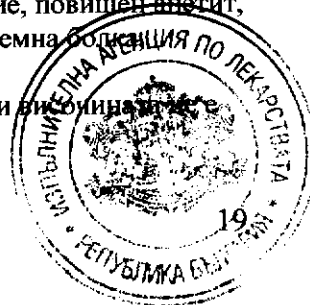
При клинични проучвания с пациенти в старческа възраст с деменция като НЛР са съобщени преходни исхемични пристъпи и мозъчносъдови инциденти с честота съответно от 1,4% и 1,5%. В допълнение, следните НЛР са съобщени с честота  $\geq 5\%$  при пациенти в старческа възраст с деменция (те се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при другите възрастни пациенти): инфекции на пикочните пътища, периферни отоци, летаргия и кашлица.

#### *Педиатрична популация*

Най-общо се очаква типът на нежеланите реакции при деца бъде сходен на наблюдаваните при възрастни пациенти.

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции с честота  $\geq 5\%$  при деца и юноши (на възраст от 5 до 17 години), които се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при клинични изследвания при възрастни: сънливост/седиране, умора, главоболие, повишен апетит, повръщане, инфекции на горните дихателни пътища, назална конгестия, коремна болка, световъртеж, кашлица, температура, тремор, диария и енурезис.

Ефектът от дългосрочното лечение с рисперидон върху половото съзряване и височината не се адекватно проучен (вж. 4.4, точка "Педиатрична популация").



### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

### *Симптоми*

Най-общо, симптомите и признаците са тези, които са резултат от по-силно изразяване на известните фармакологични ефекти на рисперидон. Те включват сънливост и седиране, тахикардия и хипотония, и екстрапирамидни симптоми. При предозиране се съобщава за удължаване на QT-интервала и за гърчове. За Torsade de Points се съобщава във връзка с комбинирано предозиране на рисперидон и пароксетин.

В случай на остро предозиране, трябва да се вземе предвид възможността да са включени много лекарства.

### *Поведение при предозиране*

Осигурете и поддържайте проходими дихателните пътища, за да може да има адекватна оксигенация и вентилация. Даване на активен въглен заедно със слабители средства само когато лекарството е прието преди по-малко от един час. Трябва да се започне незабавно мониториране на сърдечно-съдовата система и това трябва да включва продължително мониториране на електрокардиограмата, за да се уловят възможните аритмии.

За рисперидон няма специфичен антидот. Поради това трябва да се постановят съответни поддържащи мерки. Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да бъдат лекувани със съответни мерки като венозно вливане на течности и/или на симпатикомиметици. В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика трябва да се дадат антихолинергични средства. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

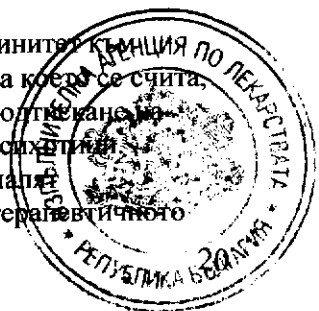
## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици, АТС код: N05AX08

### *Механизъм на действие*

Рисперидон 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. Рисперидон се свързва и с алфа1-адренергичните рецептори, и с по-нисък афинитет към H<sub>1</sub>-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Въпреки че рисперидон е мощен D<sub>2</sub> антагонист, за което се счита, че подобрява позитивните симптоми при шизофрения, той води до по-слабо потискане на двигателната активност и по-слаба каталепсия, отколкото класическите антипсихотици. Балансираният централен серотонинов и допаминов антагонизъм може да намали вероятността за поява на екстрапирамидни нежелани реакции и да разширят терапевтичното



действие за повлияване на негативните и афективните симптоми на шизофренията.

### *Фармакодинамични ефекти*

#### Клинична ефикасност

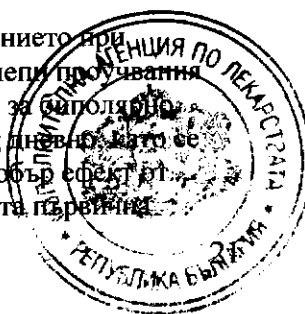
##### *Шизофрения*

Ефективността на рисперидон при краткосрочно лечение на шизофрения е установена в четири изследвания, с продължителност от 4 до 8 седмици, при които са включени 2 500 пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения, определени в DSM-IV. В едно 6-седмично, плацебо контролирано клинично проучване, което включва коригиране на дозата на рисперидон до 10 mg на ден, разделена на 2 приема дневно, рисперидон е с по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на общия сбор от кратката психиатрична скала за оценка [BPRS]. В едно 8-седмично, плацебо контролирано клинично проучване с четири фиксирани дози рисперидон (2, 6, 10, и 16 mg дневно, дадени два пъти дневно), всичките 4 групи на рисперидон са с по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на общия сбор по скалата за позитивни и негативни симптоми [PANSS]. В едно 8-седмично клинично проучване за сравняване на дозите, включващо 5 фиксирани дози рисперидон (1, 4, 8, 12, и 16 mg дневно, дадени два пъти дневно), групите EB на рисперидон в доза 4, 8, и 16 mg дневно имат по-добър ефект в сравнение с групата на рисперидон в доза 1 mg по отношение на общия сбор по PANSS. В едно 4-седмично, плацебо контролирано клинично проучване за сравняване на дозите рисперидон (4 и 8 mg дневно, дадени веднъж дневно) и двете групи на рисперидон имат по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на няколко от резултатите по PANSS и измерването на отговора (> 20% намаление на общия сбор по PANSS). В едно по-дългосрочно клинично проучване с възрастни амбулаторни пациенти, които отговарят на критерии за шизофрения по DSM-IV и които при приложение на антипсихотична терапия са клинически стабилни поне за 4 седмици, са рандомизирани към група, получаваща рисперидон от 2 до 8 mg на ден, или към група с халоперидол, за 1 до 2 години, за да бъдат наблюдавани за поява на рецидив. Пациентите, които получават рисперидон, имат значително по-дълъг период от време до рецидив в сравнение с групата на пациентите на лечение с халоперидол.

##### *Манийни епизоди при биполярни разстройства*

Ефикасността на монотерапията с рисперидон при непосредствено лечение на манийните епизоди, свързани с биполярно разстройство I, са демонстрирани в три двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания на монотерапията при приблизително 820 пациенти, които имат биполярно разстройство I въз основа на критериите на DSM-IV. При три от проучванията рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно (начална дозировка 3 mg в две проучвания и 2 mg в едно проучване) има значително по-добър ефект в сравнение с плацебо при предварително определения първичен краен срок, т.е. промяната на общия сбор от оценъчната скала за мания на Young [YMRS] от изходното ниво до третата седмица. Вторичните резултати за ефикасност са обикновено в съответствие с първичния резултат. Процентът от пациентите, които имат намаление  $\geq 50\%$  на общия сбор от YMRS от изходното ниво до 3-тата седмица, е значително по-висок с рисперидон, отколкото с плацебо. Едно от трите изследвания включва група за лечение с халоперидол и 9-седмична двойно-сляпа фаза на поддържащо лечение. Ефикасността се поддържа по време на целия 9-седмичен период на поддържащо лечение. Промяната на общия сбор от YMRS от изходното ниво показва продължително подобрене и е сравнима за рисперидон и халоперидол на 12-та седмица.

Ефективността на рисперидон в допълнение към стабилизаторите на настроението при лечението на острата мания е показана в едно от двете 3-седмични двойно-слепи проучвания при приблизително 300 пациенти, които отговарят на критериите на DSM-IV за биполярно разстройство I. В едно 3-седмично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно, като се започва с 2 mg дневно, даден в допълнение към литий или валпроат, е с по-добър ефект от литий или валпроата, дадени без рисперидон, при предварително определената първична



крайна точка, т.е. промяната на общия сбор от YMRS от изходното ниво до 3-та седмица. При второ 3-седмично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно с начална доза от 2 mg дневно даден заедно с литий, валпроат или карбамазепин, не е по-добър от литий, валпроат или карбамазепин, дадени без рисперидон, при намаляване на резултата от YMRS. Едно възможно обяснение за неуспеха на това изследване е индукцията на клирънса на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон от карбамазепин, което води до по-ниски от терапевтичните нива на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон. При изключване на групата на карбамазепин от post-hoc анализа рисперидон, комбиниран с литий или валпроат, има по-добър ефект от литий или валпроат, дадени без рисперидон, за намаление на общия сбор от YMRS.

#### *Персистираща агресия при деменция*

Ефикасността на рисперидон при лечение на поведенчески и психотични симптоми при деменция (BPSD), които включват нарушения в поведението като агресивност, тревожност, психоза, активност, и афективни нарушения, е демонстрирана при 3 двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания на 1 150 пациенти в старческа възраст с умерена до тежка деменция. Едното изследване включва фиксирани дози рисперидон от 0,5; 1, и 2 mg дневно. Двете проучвания с гъвкави дози включват рисперидон в обхват от 0,5 до 4 mg дневно и съответно от 0,5 до 2 mg дневно. Рисперидон показва статистически значима и клинично важна ефективност при лечението на агресия и по-малък ефект при лечението на възбудата и тревогата при пациенти в старческа възраст с деменция (според оценката за патология на поведението в оценъчната скала за болестта на Алцхаймер [BEHAVE-AD] и в скалата на Cohen-Mansfield за възбуда [CMAI]). Ефектът от лечението с рисперидон е независим от резултата от изследването на мини-изследването на психичен статус (MMSE) (и следователно от тежестта на деменцията); от седативните свойства на рисперидон; от наличието или липсата на психоза; от вида на деменцията – на Алцхаймер, съдова или смесена. (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

##### *Поведенчески разстройства*

Ефикасността на рисперидон при деструктивно поведение е демонстрирана при две двойно-слепи плацебо контролирани проучвания при приблизително 240 пациенти на възраст от 5 до 12 години с диагноза според DSM-IV разстройства, с деструктивно поведение (РДП) и гранична интелектуална функция или леко или умерено умствено изоставане/затруднения при ученето. При двете проучвания рисперидон в доза 0,02 до 0,06 mg/kg/ден показва значително по-добър ефект в сравнение с плацебо при предварително определена първична крайна точка, т.е. промяната от изходното ниво до 6-та седмица на резултатите от подskalата за Проблемното поведение от Формуляра за класиране на детското поведение на Nisonger (N-CBRF).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Рисперидон се метаболизира до 9-хидрокси-рисперидон, който има подобна фармакологична активност като рисперидон (вж. *Биотрансформация и елиминиране*).

#### *Абсорбция*

Рисперидон се абсорбира напълно след перорален прием, като достига пикова плазмена концентрация за 1 до 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на рисперидон е 70% (CV=25%). Относителната перорална бионаличност на рисперидон от таблетката е 94% (CV=10%) в сравнение с разтвора. Абсорбцията не се повлиява от храна и затова рисперидон може да се дава със или без храна. Равновесните стойности за рисперидон се достигат за 1 ден при повечето пациенти. Равновесните стойности на 9-хидрокси-рисперидон се достигат за 2 дни от началото на дозирането.

#### *Разпределение*



Рисперидон бързо се разпределя в организма. Обемът на разпределение е 1-2 l/kg. В плазмата рисперидон се свързва с албумин и с алфа1-кисел гликопротеин. Свързването на рисперидон с плазмените протеини е 90%, а това на 9-хидрокси-рисперидон е 77%.

#### *Биотрансформация и елиминиране*

Рисперидон се метаболизира от CYP 2D6 до 9-хидрокси-рисперидон, който има подобна фармакологична активност както рисперидон. Рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон образуват активната антипсихотична фракция. CYP 2D6 е обект на генетичен полиморфизъм. Екстензивните метаболитатори CYP 2D6 бързо превръщат рисперидона в 9-хидрокси-рисперидон, докато слабите метаболитатори CYP 2D6 го превръщат много по-бавно. Въпреки че екстензивните метаболитатори имат по-ниска концентрация на рисперидон и по-висока концентрация на 9-хидрокси-рисперидон от слабите метаболитатори, фармакокинетиката на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон в комбинация (т.е. активната антипсихотична фракция) след единична и многократна дозировка е сходна при екстензивните и слабите метаболитатори на CYP 2D6.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилирането. Изследвания in vitro на човешките чернодробни микрозоми показват, че рисперидон в клинично значима концентрация не инхибира значително метаболизма на лекарствата, които се метаболизират от цитохром P450 изоензимите, включително CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Една седмица след като е дадена, 70% от дозата се екскретира с урината и 14% с фекалиите. В урината рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон представляват 35-45% от дозата. Останалото са неактивни метаболити. След перорален прием при психотични пациенти рисперидон се елиминира с полуживот от около 3 часа. Елиминационният полуживот на 9-хидрокси-рисперидон и на активната антипсихотична фракция е 24 часа.

#### *Линейност/нелинейност*

Плазмената концентрация на рисперидон е пропорционална на дозата в терапевтичния обхват на дозата.

#### *Пациенти в старческа възраст, с чернодробно и бъбречно увреждане*

Едно фармако-кинетично проучване на еднократна перорална доза рисперидон показва средно 43% по-висока активна плазмена концентрация на антипсихотичната фракция, 38% по-дълъг полуживот и намален клирънс на активната антипсихотична фракция с 30% при пациентите в старческа възраст. При възрастни с умерено бъбречно увреждане, клирънсът на активната фракция е бил ~ 48% от клирънса в сравнение с млади здрави възрастни. При възрастни с тежко бъбречно увреждане, клирънсът на активната фракция е бил ~ 31% от клирънса в сравнение с млади здрави възрастни. Полуживотът на активната фракция е бил 16,7 часа при млади възрастни, 24,9 часа при възрастни с умерено бъбречно увреждане (или ~ 1,5 пъти по-дълъг в сравнение с млади възрастни) и 28,8 часа при тези с тежко бъбречно увреждане (или ~ 1,7 пъти по-дълго в сравнение с младите възрастни). Плазмената концентрация на рисперидон е нормална при пациенти с чернодробна недостатъчност, но средната свободна фракция на рисперидон в плазмата се повишава с около 37,1%. Пероралният клирънс и елиминационният полуживот на рисперидон и на активната фракция при възрастни с умерено и тежко чернодробно увреждане не се различават значително от тези параметри при млади здрави възрастни.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на рисперидон, на 9-хидрокси-рисперидон и на неактивната антипсихотична фракция при децата са подобни на тези при възрастните.



## Пол, раса и тютюнопушене

Един фармакокинетичен анализ на пациентите не показва очевидно повлияване на фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция от пола, расата или навиците за тютюнопушене.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на (суб)хроничната токсичност, при които дозирането започва при полово незрели плъхове и кучета, зависими от дозата ефекти, са налице в мъжкия и женския генитален тракт и в гръдните жлези. Тези ефекти са свързани с повишените серумни нива на пролактин, които са резултат от блокиращата активност на рисперидон спрямо допаминовите D2-рецептори. Освен това проучванията с тъканни култури показват, че растежът на клетките на рака на гърдата при човека вероятно е стимулиран от пролактин. Рисперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания с рисперидон на репродукцията на зайци са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху навиците за съвкупление на родителите, теглото при раждане и преживяемостта на потомството. При плъхове интраутеринната експозиция на рисперидон се свързва с когнитивни дефицити в старческа възраст. Други антагонисти на допамин, когато се дават на бременни животни, оказват отрицателен ефект върху ученето и двигателното развитие на поколението.

При едно проучване за токсичност при млади плъхове, е наблюдавана повишена смъртност при малките и забавяне на физическото им развитие. При 40-седмично проучване при млади кучета, половото съзряване е било забавено. Въз основа на AUC, растежа на дългите кости не е бил засегнат при кучета, при приложение на 3,6-пъти по-висока от максималната доза при хората (1,5 mg/ден), докато ефекти върху дългите кости и половото съзряване са наблюдавани при приложение на 15 пъти по-висока от максималната доза при хората.

В серия от изследвания рисперидон не показва генотоксичност. При перорални проучвания на канцерогенността на рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличение на аденомите на хипофизата (при мишки), на аденомите на ендокринния панкреас (при плъхове) и на аденомите на гръдните жлези (и при двата вида).

Тези тумори могат да бъдат свързани с удължения антагонизъм към допаминовите D2-рецептори и с хиперпролактинемията. Значението на тези находки на тумори при гризачи по отношение на риска при хора е неизвестно. In vitro и in vivo моделите с животни показват, че високите дози рисперидон могат да предизвикат удължаване на QT-интервала, което теоретично се свързва с повишения риск от Torsade de Pointes при пациентите.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:  
Лактоза монохидрат  
Целулоза на прах  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:  
Торендо 2 mg филмирани таблетки  
Хипромелоза





Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Пропилен гликол  
Железен оксид, червен (E172)  
Железен оксид, жълт (E172)

Торендо 3 mg филмирани таблетки

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Пропилен гликол  
Хинолиново жълто (E104)

Торендо 4 mg филмирани таблетки

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Пропилен гликол  
Хинолиново жълто (E104)  
Индигодин (E132)

**6.2 Несъвместимости**

Няма приложения.

**6.3 Срок на годност**

4 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 20 филмирани таблетки (2 блистерни опаковки по 10 таблетки), в кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 30 филмирани таблетки (3 блистерни опаковки по 10 таблетки), в кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 60 филмирани таблетки (6 блистерни опаковки по 10 таблетки), в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Рег. № 20060440 – Торендо 1 mg филмирани таблетки  
Рег. № 20060441 – Торендо 2 mg филмирани таблетки  
Рег. № 20060442 – Торендо 3 mg филмирани таблетки  
Рег. № 20060443 – Торендо 4 mg филмирани таблетки

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 17.08.2006 год.  
Дата на последно подновяване: 24.10.2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

