

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рисет 3 mg филмирани таблетки
Risset 3 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg рисперидон (*risperidone*).

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа 230 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти, кръгли, леко извити таблетки, с диаметър припл. 9,5 mm и дебелина припл. 4 mm, с релефно обозначение RIS 3 и делителна черта от едната страна и делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Рисет е показан за лечение на шизофрения.
- Рисет е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполярни разстройства.
- Рисет е показан за краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция при болестта на Алцхаймер, която не се повлиява от нефармакологични методи за лечение и когато съществува риск от самонараняване или нараняване на околните.
- Рисет е показан за краткосрочно симптоматично лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при поведенческо разстройство при деца на възраст 5 и повече години и юноши с интелектуално функциониране под средното ниво, или умствено изоставане съгласно критериите на DSM-IV, при които тежестта на агресивното или други деструктивни поведения изисква фармакологично лечение. Фармакологичното лечение трябва да бъде неразделна част от по-широка терапевтична програма, включваща психосоциална и образователна интервенция. Препоръчва се рисперидон да се предписва от специалист по детска неврология и детска или юношеска психиатрия или лекари, добре запознати с лечението на поведенческо разстройство при деца и юноши.

ИЗДАРИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	20150179
Разрешение №	33078, 01-04-2019
Срокът на действие №	/



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Шизофрения

Възрастни

Рисет може да се дава един път дневно или два пъти дневно.

Пациентите трябва да започнат с 2 mg рисперидон на ден. Дозировката може да бъде повишена на втория ден до 4 mg.

В следствие дозировката може да се поддържа непроменена, или ако е необходимо да се индивидуализира допълнително. Повечето пациенти ще имат полза от дневна доза между 4 и 6 mg. При някои пациенти може да е подходящо титриране на дозата в продължение на по-дълъг период, както и по-ниска начална и поддържаща доза.

Дози над 10 mg дневно не са показали по-добра ефективност в сравнение с по-ниските дози и може да причинят повишена честота на екстрапирамидни симптоми. Безопасността на дози над 16 mg дневно не е оценявана, поради което те не се препоръчват.

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Рисперидон не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години с шизофрения поради липсата на данни за ефикасност.

Манийни епизоди при биполярни разстройства

Възрастни

Рисет трябва да се прилага по схема един път дневно, като се започне с 2 mg рисперидон. Корекция на дозата, ако се налага трябва да се прави през интервали не по-малки от 24 часа и с увеличаване на дозата от 1 mg дневно. Рисет може да се прилага в гъвкави дози в диапазона от 1 до 6 mg на ден за оптимизиране нивото на ефикасност и поносимост при отделния пациент. Дневни дози над 6 mg рисперидон не са проучени при пациенти с манийни епизоди.

Както при всички симптоматични лечения, продължителната употреба на Рисет трябва непрекъснато да бъде оценявана и обосновавана.

Старческа възраст

Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде индивидуално коригирана с увеличение от 0,5 mg два пъти дневно до 1 до 2 mg два пъти дневно. Тъй като клиничният опит в старческа възраст е ограничен, необходимо е повишено внимание.

Педиатрична популация

Рисперидон не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години с биполярна мания, поради липса на данни за ефикасност.

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

Препоръчва се начална доза от 0,25 mg два пъти дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с увеличение от 0,25 mg два пъти дневно, 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 повлияят и от дози до 1 mg два пъти дневно.



Рисет не трябва да се използва повече от 6 седмици при пациенти с персистираща агресия при деменция при болестта на Алцхаймер. По време на лечението пациентите трябва да бъдат често и редовно оценявани, като се прави преоценка на необходимостта от продължаване на лечението.

Поведенческо разстройство

Деца и юноши на възраст от 5 до 18 години

При пациенти с тегло ≥ 50 kg, се препоръчва начална доза от 0,5 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с увеличение от 0,5 mg веднъж дневно, не по-често от всеки втори ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 1 mg веднъж дневно за повечето пациенти. При някои пациенти обаче може да има ефект от 0,5 mg веднъж дневно, докато при други се налага доза от 1,5 mg веднъж дневно. При пациенти с тегло под 50 kg, се препоръчва начална доза от 0,25 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с увеличение от 0,25 mg веднъж дневно, не по-често от всеки втори ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 0,5 mg веднъж дневно за повечето пациенти. При някои пациенти обаче може да има ефект от 0,25 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 0,75 mg веднъж дневно.

Както при всички симптоматични лечения, продължителната употреба на Рисет трябва да се оценява и обосновава периодично.

Рисет не се препоръчва при деца на възраст под 5 години, тъй като няма опит при деца на възраст под 5 години с това разстройство.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Пациентите с бъбречно увреждане са с намалена способност да елиминират активната антипсихотична фракция в сравнение с възрастни с нормална бъбречна функция. Пациентите с увредена чернодробна функция имат повишена плазмена концентрация на свободната фракция рисперидон.

Независимо от показанието, началната и последващите дози трябва да бъдат намалени наполовина, а титрирането на дозата да става по-бавно при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане.

Рисет трябва да се използва внимателно при тези групи пациенти.

Начин на приложение

Рисет е за перорално приложение. Храната не повлиява абсорбцията на Рисет.

При спиране се препоръчва това да става постепенно. Остри симптоми на абстиненция, включително гадене, повръщане, изпотяване и безсъние, се описват много рядко при рязко спиране на високи дози антипсихотични лекарства (вж. точка 4.8). Може да има и рецидив на психотичните симптоми, и се съобщава за поява на неволеви двигателни разстройства (като акатизия, дистония и дискинезия).

Преминаване от други антипсихотици.

Когато е медицински обосновано, препоръчително е постепенно спиране на предишното лечение в хода на започване на лечение с Рисет. Освен това, ако е медицински обосновано, при преминаване на пациента от депо антипсихотик, започнете лечението с Рисет като заместите следващата инжекция по схемата. Необходимостта от продължаване на провеждане на антипаркинсоново лечение трябва да се преразглежда периодично.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или 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 в популация в старческа възраст с деменция

При мета-анализ на 17 контролирани изпитвания с атипични антипсихотици, включително рисперидон, пациентите в старческа възраст с деменция, лекувани с атипични антипсихотици, са показали повишена смъртност в сравнение с плацебо. При контролирани с плацебо изпитвания с перорален рисперидон в тази популация, честотата на смъртността е 4,0% за лекуваните с рисперидон пациенти, в сравнение с 3,1% за третираните с плацебо пациенти. Коефициентът на риска (95% екзактен доверителен интервал) е 1,21 (0,7, 2,1). Средната възраст (диапазон) на пациентите, които са починали, е 86 години (диапазон 67-100). Данните от две големи обсервационни проучвания показват, че пациентите в старческа възраст с деменция, които се лекуват с конвенционални антипсихотици, са с по-малко повишен риск от смърт в сравнение с тези, които не се лекуват. Няма достатъчно данни, за да се направи прецизна оценка за точната степен на риска, а причината за повишения риск не е известна. Размерът, до който тази повишена смъртност в обсервационните проучвания може да се дължи на антипсихотичните лекарства, в сравнение с някои характеристики на пациентите, не е ясен.

Едновременна употреба на фуросемид

При контролирани с плацебо изпитвания с рисперидон на пациенти в старческа възраст с деменция, се наблюдава по-висока честота на смъртност при пациентите, които са лекувани с фуросемид плюс рисперидон (7,3%; средна възраст 89 години, диапазон 75-97), в сравнение с пациентите, лекувани само с рисперидон (3,1%; средна възраст 84 години, диапазон 70-96) или само фуросемид (4,1%; средна възраст 80 години, диапазон 67-90). Повишената смъртност при пациенти лекувани с фуросемид плюс рисперидон се наблюдава в две от четири клинични изпитвания.

Едновременната употреба на рисперидон с други диуретици (основно тиазидни диуретици, прилагани в ниска доза) не се свързва с подобни резултати.

Не са установен патофизиологичен механизъм, които да обясни тези резултати, както и не се наблюдава постоянен модел за наблюдаваната смъртност. Независимо от това трябва да се внимава и трябва да се имат предвид рисковете и ползите от тази комбинация или едновременното лечение с други мощни диуретици при вземането на решение за прилагането им.

Няма повишена честота на смъртност сред пациенти, приемащи други диуретици като едновременно лечение с рисперидон. Независимо от лечението, дехидратацията е общ рисков фактор за смъртност и поради това трябва да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

Мозъчносъдови нежелани реакции (МСНР)

Приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчносъдови нежелани реакции се наблюдава в рандомизирани, контролирани с плацебо клинични изпитвания при популацията с деменция при някои атипични антипсихотици. Обобщените данни от шест контролирани с плацебо изпитвания основно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с деменция показват, че МСНР (сериозни и несериозни, комбинирани) се развиват при 3,3% (33/1009) от пациентите на лечение с рисперидон и 1,2% (8/712) от пациентите на лечение с плацебо. Коефициентът на



риска (95% екзактен доверителен интервал) е 2,96 (1,34, 7,50). Механизмът на този повишен риск не е известен. Повишен риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или за други популации пациенти. Рисет трябва да се прилага внимателно при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Рискът от МСНР е значително по-висок при пациенти със смесен или съдов тип деменция, в сравнение с деменция при болестта на Алцхаймер. Поради това, пациентите с деменция различна от деменция при болестта на Алцхаймер, не трябва да се лекуват с Рисет.

Препоръчва се лекарите да оценяват рисковете и ползите от приложението на Рисет при пациенти в старческа възраст с деменция, като вземат пред вид прогностичните рискови прояви за инсулт при отделния пациент. Пациентите/болногледачите трябва да бъдат предупредени своевременно да съобщават за прояви и симптоми на потенциални МСНР, като внезапна слабост или скованост на лицето, ръцете или краката и проблеми с говора или зрението. Всички възможности за лечение трябва да се обмислят незабавно, в това число и спиране на лечението с рисперидон.

Рисет трябва да се използва само за краткосрочно лечение на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция при болестта на Алцхаймер, като допълнение към нефармакологични подходи, които са имали ограничена ефикасност или не са ефикасни и когато има риск от самонараняване или нараняване на околните.

Пациентите трябва редовно да бъдат отново оценявани, както и необходимостта от продължаване на лечението.

Ортостатична хипотония

Поради алфа-блокиращата активност на рисперидон, може да се развие (ортостатична) хипотония, особено в началния период на титриране на дозата. Клинично значима хипотония е наблюдавана в постмаркетинговия период при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение. Рисет трябва да се използва внимателно при пациенти с доказано сърдечносъдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, нарушения на проводимостта, дехидратация, хиповолемия или мозъчносъдова болест), а дозировката да бъде постепенно титрирана според препоръките (вж. точка 4.2). При поява на хипотония трябва да се обмисли намаляване на дозата.

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

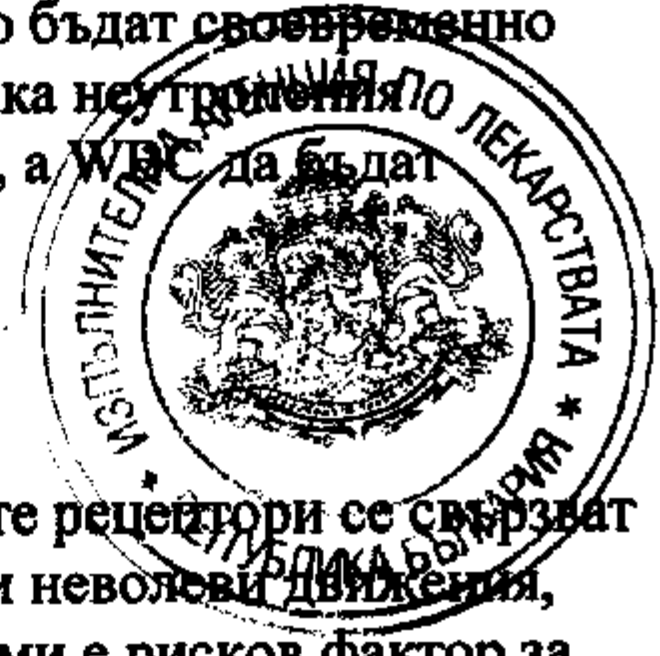
За събития с левкопения, неутропения и агранулоцитоза се съобщава при антипсихотични продукти, включително рисперидон. За агранулоцитоза се съобщава много рядко (< 1/10 000 пациенти) при постмаркетинговото наблюдение.

Пациентите с анамнеза за клинично значим намален брой бели кръвни клетки (WBC) или лекарствено индуцирана левкопения/неутропения, трябва да бъдат наблюдавани през първите няколко месеца от лечението и да се прецени необходимостта от спиране на рисперидон при първите прояви на клинично значимо спадане на WBC при отсъствие на други причинни фактори.

Пациентите с клинично значима неутропения трябва да бъдат внимателно наблюдавани за висока температура или други симптоми или белези на инфекция, като бъдат своевременно лекувани при поява на такива симптоми или белези. Пациентите с тежка неутропения (абсолютен брой неутрофили < $1 \times 10^9/L$) трябва да спрат рисперидон, а WBC да бъдат проследени до възстановяване.

Тардивна дискинезия/екстрапирамидни симптоми (ТД/ЕПС)

Лекарствата с антагонистични свойства по отношение на допаминовите рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволни движения, предимно на езика и/или лицето. Появата на екстрапирамидни симптоми е рисков фактор за



тардивна дискинезия. Ако се появят прояви и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се прецени спиране на антипсихотичното лечение.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

За невролептичен малигнен синдром, характеризиращ се с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумна креатин фосфокиназа, се съобщава при лечение с антипсихотици. Други прояви може да бъдат миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. При това събитие, всички антипсихотици, включително Рисет, трябва да бъдат спрени.

Болест на Паркинсон и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва да преценят съотношението риск/полза, когато предписват антипсихотици, включително Рисет, на пациенти с болестта на Паркинсон или деменция с телца на Lewy (DLB). Болестта на Паркинсон може да се влоши от рисперидон. И двете групи може да са с повишен риск от невролептичен малигнен синдром, както и с повишена чувствителност към антипсихотични лекарствени продукти; тези пациенти се изключват от клинични изпитвания. Проявите на повишена чувствителност включват объркване, променено съзнание, постурална нестабилност с чести падания, в допълнение към екстрапирамидни симптоми.

Хипергликемия и захарен диабет

Съобщава се за хипергликемия, захарен диабет и обостряне на съществуващ диабет при лечение с рисперидон. В някои случаи се съобщава за предходно повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Много рядко се съобщава за връзка с кетоацидоза и рядко с диабетна кома. Уместно е подходящо клинично наблюдение в съответствие с указанията за използваните антипсихотици. Пациентите, лекувани с атипични антипсихотици, включително Рисет, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет да бъдат редовно наблюдавани за влошаване на контрола на кръвната захар.

Повишаване на теглото

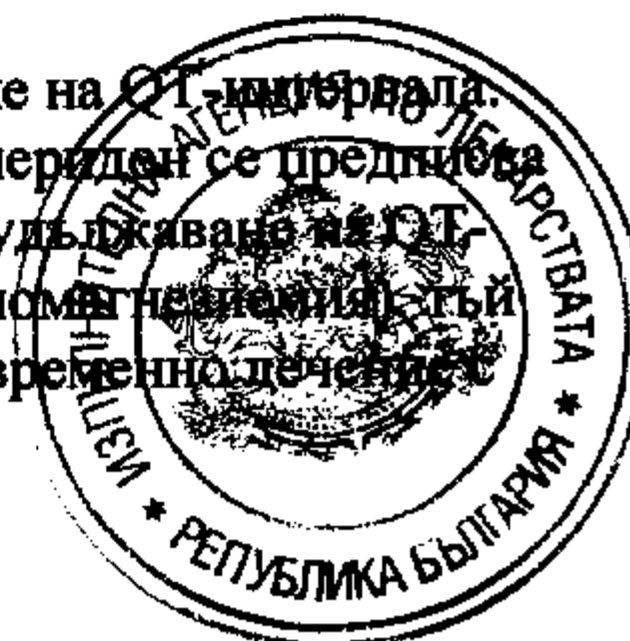
При употребата на рисперидон се съобщава за значително повишаване на теглото. Теглото трябва да се наблюдава редовно.

Хиперпролактинемия

Проучванията върху тъканни култури предполагат, че клетъчният растеж при тумор на гърдата при хора може да бъде стимулиран от пролактин. Макар че до момента не е показана ясна връзка с приложението на антипсихотици в клинични и епидемиологични проучвания, препоръчва се повишено внимание при пациенти със съответна анамнеза. Рисет трябва да се използва внимателно при пациенти с предходна хиперпролактинемия и при пациенти с възможни пролактин-зависими тумори.

Удължаване на QT-интервала

Много рядко при постмаркетинговата употреба се съобщава за удължаване на QT-интервала. Както и при останалите антипсихотици, трябва да се внимава, когато рисперидон се предписва на пациенти с доказано сърдечносъдово заболяване, семейна анамнеза за удължаване на QT-интервала, брадикардия или електролитни нарушения (хипокалиемия, хипомгнезиемия), тъй като той може да повиши риска от аритмогенни ефекти, както и при едновременно лечение с лекарства, които удължават QT-интервала.



Гърчове

Рисет трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават прага за поява на гърч.

Приапизъм

При лечение с Рисет може да се развие приапизъм поради неговите ефекти на алфа-адренергичен блокер.

Регулиране на телесната температура

Нарушена способност на тялото да намалява вътрешната телесна температура се наблюдава при антипсихотичните лекарства. Трябва да се предприемат необходимите мерки, когато Рисет се предписва на пациенти, които ще бъдат в състояния, допринасящи за повишаване на телесната температура, напр. физическо претоварване, излагане на прекомерно високи температури, едновременно лечение с лекарства с антихолинергична активност, или в случаи на дехидратация.

Антиеметичен ефект

В предклиничните проучвания с рисперидон се наблюдава антиеметичен ефект. Този ефект, ако се наблюдава при хора, може да маскира проявите и симптомите на предозиране на определени медикаменти или състояния, като чревна обструкция, синдром на Reye и мозъчен тумор.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Пациентите с бъбречно увреждане са с намалена способност да елиминират активната антипсихотична фракция в сравнение с възрастни с нормална бъбречна функция. Пациентите с увредена чернодробна функция имат повишена плазмена концентрация на свободната фракция рисперидон (вж. точка 4.2).

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Има съобщения за случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ) при антипсихотични продукти. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, трябва да бъдат идентифицирани всички възможни рискови фактори за ВТЕ преди и по време на лечението с рисперидон и да се предприемат превантивни мерки.

Интраоперативен флопи ирис синдром

Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС) е наблюдаван при операции за катаракта на пациенти, лекувани с лекарства с алфа1а-адренергичен антагонистичен ефект, включително рисперидон (вж. точка 4.8).

ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време и след операцията. Преди операцията, очният хирург трябва да бъде уведомен за настоящо или предишно използване на лекарства с алфа1а-адренергичен антагонистичен ефект. Потенциалната полза от спиране на алфа1 блокиращото лечение преди операция за катаракта не е установено и трябва да бъде преценено спрямо риска от спиране на антипсихотичното лечение.

Педиатрична популация

Преди предписване на рисперидон на деца или юноши с поведенчески разстройства, те трябва да бъдат напълно оценени за физически и социални причини за агресивно поведение, болка или неподходящи искания от обкръжаващата среда.



Седативният ефект на рисперидон трябва да бъде непрекъснато наблюдаван в тази популация, поради възможните последици по отношение на способността за учене. Една промяна в часа на прием на рисперидон би могла да подобри ефекта на седирането върху вниманието при деца и юноши.

Рисперидон се свързва със средно повишение на телесното тегло и индекса на телесна маса (ИТМ). Препоръчва се изходно измерване на теглото преди лечение и редовно мониториране на теглото след това. Промените в ръста в дългосрочни открити продължения на проучвания са в рамките на нормата, очаквана за възрастта. Ефектът на продължителното лечение с рисперидон върху половото съзряване и ръста не са адекватно проучени.

Поради потенциалните ефекти на продължителната хиперпролактинемия върху растежа и половото съзряване на деца и юноши, трябва да се прецени осъществяването на редовни клинични оценки на ендокринологичния статус, включително измерване на ръста, теглото, половото съзряване, наблюдение на менструалната функция и други потенциално свързани с пролактин ефекти.

По време на лечение с рисперидон трябва също да се прави редовен преглед за екстрапирамидни симптоми и други двигателни нарушения.

За специфични препоръки относно дозировката при деца и юноши, вижте точка 4.2.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Както и при останалите антипсихотици, препоръчва се внимание, когато рисперидон се предписва заедно с продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, като антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол), трициклически антидепресанти (т.е. амитриптилин), тетрациклически антидепресанти (т.е. мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои противамаларийни продукти (т.е. хинин и мефлокин) и с лекарства, които причиняват електролитни нарушения (хипокалиемия, хипомагнезиемия), брадикардия или тези, които потискат чернодробния метаболизъм на рисперидон. Този списък е индикативен, но не и изчерпателен.

Потенциал на рисперидон да въздейства върху други лекарствени продукти

Рисперидон трябва да се използва внимателно в комбинация с други централно действащи вещества и по-специално алкохол, опиати, антихистамини и бензодиазепини поради повишения риск от седиране.

Рисет може да антагонизира ефекта на леводопа и други допаминови агонисти. Ако тази комбинация е безспорно необходима, особено в краен стадий на болестта на Паркинсон, трябва да се предприеме най-ниската ефективна доза за всеки от лекарствените продукти в лечението.

Клинично значима хипотония е наблюдавана в постмаркетинговия период при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение.

Рисперидон не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на литий, валипролат, дигоксин или топирамат.



Потенциал на други лекарствени продукти да въздействат върху Рисет

Доказано е, че карбамазепин понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Подобни ефекти може да се наблюдават напр. с рифампицин, фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробния ензим CYP 3A4, както и P-гликопротеин. Когато се започват или спират карбамазепин или други индуктори на чернодробен ензим CYP 3A4 /P-гликопротеин (P-gr), лекарят трябва да прави преоценка на прилаганата доза Рисет.

Флуоксетин и пароксетин, инхибитори на CYP 2D6, повишават плазмената концентрация на рисперидон, но по-слабо на активната антипсихотична фракция. Очаква се, че други инхибитори на CYP 2D6 като хинидин могат да повлияят плазмената концентрация на рисперидон по подобен начин. Когато се започва или спира едновременно лечение с флуоксетин или пароксетин, лекарят трябва да направи преоценка на прилаганата доза Рисет.

Верапамил, инхибитор на CYP 3A4 и P-gr, повишава плазмената концентрация на рисперидон.

Галантамин и донепезил не показват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и активната антипсихотична фракция.

Фенотиазините, трицикличните антидепресанти и някои бата-блокери могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не тези на активната антипсихотична фракция. Амитриптилин не повлиява фармакокинетиката на рисперидон или активната антипсихотична фракция. Циметидин и ранитидин повишават бионаличността на рисперидон, но само маргинално тази на активната антипсихотична фракция. Еритромицин, инхибитор на CYP 3A4, не променя фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.

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

Вижте точка 4.4 за повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция и едновременна употреба на фуроземид.

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

Педиатрична популация

Проучвания върху взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни за употребата на рисперидон при бременни жени. При проучванията с животни рисперидон не показва тератогенен ефект, но се наблюдават други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Новородени, изложени на антипсихотици (включително Рисет) през третия триместър на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или абстинентни симптоми, чиято тежест и продължителност след раждането може да варира. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или разстройства на храненето. Поради това новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Рисет не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако е необходимо спирането му по време на бременност, това не трябва да става рязко.



Кърмене

В проучванията при животни, рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се екскретират в млякото. Доказано е, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се екскретират в малки количества и в кърмата. Няма данни за нежелани реакции при кърмачета. Поради това предимствата на кърменето трябва да бъдат оценени спрямо потенциалните рискове за детето.

Фертилитет

Както и при останалите лекарства, които антагонизират допамин D2 рецепторите, Рисет повишава нивото на пролактин. Хиперпролактинемията може да потисне хипоталамичния GnRH, което води до намалена хипофизна секреция на гонадотропин. Това, от своя страна може да потисне репродуктивната функция чрез увреждането на гонадната стероидогенеза при пациенти и от двата пола.

Не са наблюдавани съответни ефекти при неклиничните проучвания.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рисет може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението (вж. точка 4.8). Поради това пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не бъде определена тяхната индивидуална чувствителност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (честота $\geq 10\%$) са: паркинсонизъм, седиране/сънливост, главоболие и безсъние.

НЛР, за които се счита, че са доза-зависими, включват паркинсонизъм и акатизия.

Следните НЛР са съобщавани в клинични изпитвания и в постмаркетинговия период с рисперидон по категории честота, определена от клиничните изпитвания с рисперидон. Прилагат се следните термини и честоти: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$) и много редки ($<1/10\,000$).

Във всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас	Нежелани лекарствени реакции				
	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфекстации		пневмония, бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, синусит, инфекции на пикочните пътища, ушни инфекции, грип	инфекции на дихателните пътища, цистит, очна инфекция, тонзилит, онихомикоза, целулитно локализирана инфекция, вирусна инфекция, акародерматит	инфекция	
Нарушения на кръвта и лимфната система			неутропения, намален брой на бели кръвни клетки, тромбоцитопения, анемия, намален хематокрит, повишен брой еозинофили	агранулоцитоза ^a	
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност	анафилактични реакции ^a	
Нарушения на ендокринната система		хиперпролактинемия ^a		неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, свързан с урината	

Нарушения на метаболизма и храненето		повишено тегло, повишен апетит, намален апетит	захарен диабет ⁶ , хипергликемия, полидипсия, намалено тегло, анорексия, повишен холестерол в кръвта	водна интоксикация ⁸ , хипогликемия, хиперинсулинемия ⁸ , повишени триглицериди в кръвта	диабетна кетоацидоза
Психични нарушения	безсъние ⁷	разстройство на съня, възбуда, депресия, тревожност	мания, състояние на объркване, понижено либидо, нервност, кошмар	притъпен ефект, аноргазмия	
Нарушения на нервната система	седиране/сънливост, паркинсонизъм ⁷ , главоболие	акатизия ⁷ , дистония ⁷ , замайване, дискинезия ⁷ , тремор	тардивна дискинезия, мозъчна исхемия, липса на отговор при стимулиране, загуба на съзнание, намалено ниво на съзнание, конвулсии ⁷ , синкоп, психомоторна свръхактивност, нарушено равновесие, абнормна координация, постурално замайване, нарушения на вниманието, дизатрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	невролептичен малигнен синдром, мозъчно съдово разстройство, диабетна кома, постоянно движение на главата	
Нарушения на очите		замъглено зрение, конюнктивит	фотофобия, сухо око, повишена лакримация, очна хиперемия	глаукома, нарушени очни движения, въртене на очите, крусти по ръб на клепача, флопи ирис синдром (интраоперативно)	
Нарушения на ухото и лабиринта			вертиго, шум в ушите, ушна болка		
Сърдечни нарушения		тахикардия	предсърдно мъждене, атриовентрикуларен блок, нарушение на проводимостта, удължен QT на електрокардиограма, брадикардия, абнормна електрокардиограма, палпитации	синусова аритмия	
Съдови нарушения		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето	белодробна емболия, венозна тромбоза	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея, фаринголарингеална болка, кашлица, епистаксис, запушване на носа	аспирационна пневмония, белодробен застой, застой в дихателните пътища, хрипове, свиркащи хрипове, дисфония, респираторно нарушение	синдром на задух по време на сън, хипервентилация	
Стомашно-чревни нарушения		коремна болка, коремен дискомфорт, повръщане, гадене, запек, диария, диспепсия, сухота в устата, зъбобол	фекална инконтиненция, фекалом, гастроентерит, дисфагия, флатуленция	панкреатит, чревна обструкция, подуване на езика, хейлит	илеус
Хепатобилиарни нарушения			повишени трансаминази, повишена гама-глутамил трансфераза, повишени чернодробни ензими	жълтеница	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, еритем	уртикария, сърбеж, алоpecia, хиперкератоза, екзема, суха кожа, промяна на цвета на кожата, акне, себореен дерматит, нарушение на кожата, кожна лезия	лекарствен обрив, пърхот	алергичен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната		мускулни спазми, мускулно-скелетна болка, болка в кръста, артралгия	повишена креатин фосфокиназа в кръвта, ненормална поза, скованост	рабдомиолиза	



система и съединителна та тъкан			на ставите, подуване на ставите, мускулна слабост, болка във врата		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		уринарна инконтиненция	полакиурия, задръжка на урина, дизурия		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				неонатален синдром на лекарствена абстиненция ^a	
Нарушения на възпроизводи телната система и гърдата			еректилна дисфункция, нарушена еякулация, аменорея, менструални нарушения ^f , гинекомастия, галакторея, полова дисфункция, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, вагинално течение	приапизъм ^a , забавена менструация, хиперемия на гърдите, уголемяване на гърдите, отделяне на секрет от гърдите	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		оток ^f , пирексия, гръдна болка, астения, умора, болка	оток на лицето, втрисане, повишена телесна температура, абнормна походка, жажда, дискомфорт в гърдите, общо неразположение, абнормни усещания, дискомфорт	хипотермия, понижена телесна температура, периферно изстиване на крайниците, синдром на лекарствена абстиненция, индурация ^b	
Нараняване, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		падане	процедурна болка		

^a Хиперпролактинемията може в някои случаи да доведе до гинекомастия, менструални нарушения, аменорея, галакторея.

^b В плацебо-контролирани изпитвания за захарен диабет се съобщава при 0,18% от лекуваните с рисперидон участници в сравнение с честота от 0,11% в групата на плацебо. Общата честота от всички клинични изпитвания е 0,43% при всички лекувани с рисперидон участници.

^c Не се наблюдава в клинични изпитвания с рисперидон, но се наблюдава в постмаркетинговия период с рисперидон.

^f Може да се появи екстрапирамидно нарушение: паркинсонизъм (слончена хиперсекреция, мускулно-скелетно схващане, паркинсонизъм, лигавене, ригидност тип зъбчато колело, брадикинезия, хипокинезия, масковиден фациес, схващане на мускулите, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка и абнормен рефлекс на глабелата, паркинсонов тремор в покой), акатизия (акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), тремор, дискинезия (дискинезия, мускулни крампи, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония. Дистонията включва дистония, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, мускулна контрактура, блефароспазъм, окулогирация, парализа на езика, лицеви спазми, ларингоспазъм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плевротонус, спазъм на езика и тризмус. Трябва да се отбележи, че се включва по-широк спектър симптоми, които не задължително са с екстрапирамиден произход. Безсънието включва: начално безсъние, средно безсъние; Гърчовете включват: Гран мал гърчове; Менструалните нарушения включват: Нередовна менструация, олигоменорея; Отокът включва: генерализиран оток, периферен оток, мек оток.



Нежелани реакции, наблюдавани при лекарствени продукти с палиперидон

Палиперидон е активният метаболит на рисперидон, поради което профилът на нежеланите реакции на тези вещества (включително пероралните и инжекционни форми) е подобен. Освен посочените по-горе нежелани реакции, следните нежелани реакции са били забелязани при употреба на палиперидонови продукти и може да се очаква да се развият при Рисет.

Сърдечни нарушения: Синдром на постурална ортостатична тахикардия

Ефекти на класа

Както и при останалите антипсихотици, има много редки съобщения за случаи на удължаване на QT-интервала при постмаркетинговата употреба на рисперидон. Други характерни за класа сърдечни реакции, съобщавани при антипсихотици, които удължават QT интервала, включват камерна аритмия, камерно мъждене, камерна тахикардия, внезапна смърт, сърдечен арест и Torsades de Pointes.

Венозна тромбоемболия

Случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и на дълбока венозна тромбоза, са съобщавани при антипсихотични лекарства (честотата е неизвестна).

Повишаване на теглото

Групата на възрастните пациенти с шизофрения на рисперидон и плацебо, които отговарят на критериите за повишаване на теглото от $\geq 7\%$ от телесното тегло, са сравнени в обобщени резултати от 6 до 8-седмични, контролирани с плацебо изпитвания, които показват статистически значима по-голяма честота на повишаване на теглото при рисперидон (18%) в сравнение с плацебо (9%). При обобщаване на резултатите от 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остра мания, честотата на повишаване на теглото от $\geq 7\%$ като крайната точка е сравнима в групите на рисперидон (2,5%) и плацебо (2,4%), като е малко по-висока в групата на активната контрола (3,5%).

При популация на деца и юноши с поведенчески и други разрушителни разстройства на поведението, при дългосрочните проучвания теглото се повишава средно със 7,3 kg след 12 месеца лечение. Очакваното нормално повишаване на теглото при деца на възраст 5-12 години, е 3 до 5 kg на година. При възраст 12-16 години, наддаването с 3 до 5 kg на година се запазва за момичетата, докато момчетата наддават приблизително 5 kg на година.

Допълнителна информация за специални популации

Нежеланите лекарствени реакции, които се наблюдават с по-висока честота при пациенти в старческа възраст с деменция или педиатрични пациенти, отколкото при възрастни популации, са описани по-долу:

Пациенти в старческа възраст с деменция

Преходен исхемичен пристъп и мозъчно съдови инциденти са НЛР, съобщавани в клинични изпитвания с честота съответно от 1,4% и 1,5% при пациенти в старческа възраст с деменция. Освен това следните НЛР се съобщават с честота $\geq 5\%$ при пациенти в старческа възраст с деменция и поне с два пъти по-висока честота при другите възрастни популации: инфекции на пикочните пътища, периферен оток, летаргия и кашлица.

Педиатрична популация

Като цяло типът на нежеланите реакции при деца се очаква да бъде подобен на този при възрастни.

Следните НЛР се съобщават с честота $\geq 5\%$ при педиатрични пациенти (5 до 17 години): най-малко два пъти по-висока честота в клинични изпитвания с възрастни: сомнолентност/сидиране, умора, главоболие, повишен апетит, повръщане, инфекции на белите



дихателни пътища, запушване на носа, коремна болка, замаяване, кашлица, пирексия, тремор, диария и енурезис.

Ефектът на продължителното лечение с рисперидон върху половото съзряване и ръста не е достатъчно проучен (вж. точка 4.4 „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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Симптоми

По принцип, съобщаваните прояви и симптоми са тези, които са резултат от усилването на известните фармакологични ефекти на рисперидон. Това включва сънливост и седиране, тахикардия и хипотония и екстрапирамидни симптоми. При предозиране има съобщения за удължаване на QT-интервала и конвулсии. Torsade de Pointes се съобщава във връзка с комбинирано предозиране на рисперидон и пароксетин.

При остро предозиране, трябва да се има пред вид възможността да са включени много лекарства.

Лечение

Осигурете и поддържайте проходими дихателни пътища и осигурете адекватно оксигениране и обдишване. Стомашен лаваж (след интубиране, ако пациентът е в безсъзнание) и приложение на активен въглен заедно с лаксатив трябва да се обсъди само когато приемът на лекарството е бил преди по-малко от един час. Незабавно трябва да започне сърдечносъдово наблюдение, което трябва да включва непрекъснато мониториране на ЕКГ за откриване на възможни аритмии.

Няма специфичен антидот за Рисет. Поради това трябва да се прилагат подходящи поддържащи мерки. Хипотония и циркулаторен колапс трябва да се лекуват с подходящи мерки като интравенозно вливане на течности и/или симпатикомиметици. При тежки екстрапирамидни симптоми, трябва да се прилага антихолинергичен лекарствен продукт. Непрекъснатото медицинско наблюдение трябва да продължи докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици; други антипсихотици.
АТС код: N05AX08

Механизъм на действие

Рисперидон е селективен моноаминергичен антагонист с уникални свойства. Той е с висок афинитет към серотонинергични 5-HT₂ и допаминергични D₂ рецептори. Рисперидон се свързва също с алфа₁-адренергичните рецептори, и с нисък афинитет към H₁-хистаминергичните и с алфа₂-адренергичните рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Макар че рисперидон е мощен D₂ антагонист, за който се счита, че подобрява позитивните симптоми при шизофрения, той причинява по-слабо потискане на двигателната активност.



индукция на каталепсия отколкото класическите антипсихотици. Балансираният централен серотонинов и допаминов антагонизъм би могъл да намали екстрапирамидните нежелани реакции и да разшири терапевтичната активност върху негативните и афективни симптоми на шизофрения.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност

Шизофрения

Ефикасността на рисперидон при краткосрочно лечение на шизофрения е установена в четири проучвания с продължителност 4 до 8 седмици, включващи над 2 500 пациенти, които отговарят на DSM-IV критериите за шизофрения. В 6-седмично, контролирано с плацебо изпитване, включващо титриране на рисперидон в дози до 10 mg дневно, прилаган два пъти дневно, рисперидон превъзхожда плацебо по отношение на оценката по краткия въпросник за психиатрична оценка (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS). В 8-седмично, контролирано с плацебо изпитване на четири фиксирани дози рисперидон (2, 6, 10 и 16 mg дневно, прилагани два пъти дневно), и четирите групи на рисперидон превъзхождат плацебо по отношение на резултатите по въпросника за положителни и отрицателни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). В 8-седмично изпитване за сравняване на дози, включващо пет фиксирани дози рисперидон (1, 4, 8, 12 и 16 mg дневно прилагани два пъти дневно), групите на дози рисперидон 4, 8, и 16 mg дневно превъзхождат групата на доза рисперидон 1 mg по отношение на общата оценка по въпросника PANSS. В 4-седмично, контролирано с плацебо изпитване за сравняване на дози, включващо две фиксирани дози рисперидон (4 и 8 mg дневно прилагани един път дневно), и двете групи на дози рисперидон превъзхождат по няколко PANSS измервания, в това число обща оценка по PANSS и измерения отговор (>20% намаление в общата оценка по PANSS). В по-продължително изпитване, възрастни амбулаторни пациенти, които основно отговарят на DSM-IV критериите за шизофрения и които са били клинично стабилни най-малко 4 седмици на антипсихотичен лекарствен продукт, са били рандомизирани на рисперидон 2 до 8 mg дневно или халоперидол за 1 до 2 години наблюдение за поява на рецидив. Пациентите на рисперидон са били със значително по-продължително време до рецидива за наблюдавания времеви интервал в сравнение с тези на халоперидол.

Манийни епизоди при биполарни разстройства

Ефикасността на монотерапия с рисперидон при остро лечение на манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство I тип, е демонстрирана в три двойно-слепи, контролирани с плацебо монотерапевтични проучвания с приблизително 820 пациенти, които са имали биполарно разстройство I тип, според DSM-IV критериите. В три проучвания, рисперидон 1 до 6 mg дневно (начална доза 3 mg в две проучвания и 2 mg в едно проучване) показва значително превъзходство спрямо плацебо по отношение на предварително определените първични крайни точки, т.е. промяна спрямо изходната стойност в общата оценка на Седмица 3, направена с въпросника за оценка на мания при млади хора (Young Mania Rating Scale, YMRS). Вторичните резултати за ефикасност са като цяло съответстващи на основния резултат. Процентът на пациенти с понижение в крайната точка от $\geq 50\%$ в общата оценка по YMRS спрямо изходната на седмица 3, е значително по-висок при пациентите на рисперидон в сравнение с тези на плацебо. Едно от трите проучвания включва рамо на халоперидол и 9-седмична двойно-сляпа фаза на поддържащо лечение. Ефикасността се запазва през целия 9-седмичен период на поддържащо лечение. Промяната спрямо изходната стойност за обща оценка по YMRS показва продължаващо подобрене и е сравнима за рисперидон и халоперидол на Седмица 12.

Ефикасността на рисперидон, в допълнение към стабилизиращи настроението продукти за лечение на остра мания е демонстрирана в едно от две 3-седмични двойно-слепи проучвания с приблизително 300 пациенти, отговарящи на DSM-IV критериите за биполарно разстройство I тип. В едно 3-седмично проучване, рисперидон 1 до 6 mg дневно при начална доза 2 mg дневно в допълнение към литий или валпроат, превъзхожда самостоятелно даваните литий или валпроат в предварително определената крайна точка, т.е. промяна спрямо изходната стойност



за общата оценка по YMRS на Седмица 3. В друго 3-седмично проучване, рисперидон 1 до 6 mg дневно с начална доза 2 mg дневно, комбиниран с литий, валпроат или карбамазепин не превъзхожда самостоятелно прилаганите литий, валпроат или карбамазепин по отношение намаляване на общата оценка по YMRS. Възможно обяснение на неуспеха на проучването е индукцията на рисперидонов и 9-хидрокси рисперидонов клирънс от карбамазепин, което води до субтерапевтични нива на рисперидон и 9-хидрокси рисперидон. Когато групата на карбамазепин е изключена в последващия анализ, рисперидон, комбиниран с литий или валпроат, превъзхожда самостоятелно прилаганите литий или валпроат в понижаването на общата оценка по YMRS.

Персистираща агресия при деменция

Ефикасността на рисперидон при лечение на поведенчески и психологични симптоми на деменция (BPSD), които включват поведенчески разстройства, като агресивност, безпокойство, психоза, разстройства на действията и афективни разстройства, е демонстрирана в три двойно-слепи, контролирани с плацебо проучвания при 1 150 пациенти в старческа възраст с умерена до тежка деменция. Едно проучване включва фиксирани дози рисперидон от 0,5, 1 и 2 mg дневно. Две проучвания с променлива доза включва групи на дози рисперидон в диапазона съответно от 0,5 до 4 mg дневно и 0,5 до 2 mg дневно. Рисперидон показва статистически значима и клинично важна ефективност при лечение на агресия и по-слабо постоянство при лечение на безпокойство и психоза при пациенти в старческа възраст с деменция (измерена с въпросниците за оценка на поведенческа патология при болестта на Алцхаймер [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, BEHAVE-AD] и въпросника на Кoen-Мансфийлди при безпокойство [Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CMAI]). Лечебният ефект на рисперидон е независим от оценката по Mini-Mental State Examination (MMSE) (и в тази връзка от тежестта на деменцията); от седативните свойства рисперидон; от наличието или отсъствието на психоза; и от вида на деменцията, при болестта на Алцхаймер, съдова или смесена. (Вж. също точка 4.4.)

Педиатрична популация

Поведенчески разстройства

Ефикасността на рисперидон при краткосрочно лечение на деструктивно поведение е демонстрирана в две двойно-слепи, контролирани с плацебо проучвания с приблизително 240 пациенти на възраст 5 до 12 години и DSM-IV диагноза за разстройство, свързано с деструктивно поведение (DBD) и гранично интелектуално функциониране или леко до умерено умствено изоставане/разстройства при обучение. В двете проучвания рисперидон 0,02 до 0,06 mg/kg дневно значително превъзхожда плацебо при предварително определената основна крайна точка, т.е. промяната спрямо изходната стойност за оценката по подskalата за Проблемното поведение от Формуляра за оценка на детското поведение на Нисонгер (Nisonger -Child Behaviour Rating Form, N-CBRF) на Седмица 6.

5.2 Фармакокинетични свойства

Рисперидон се метаболизира до 9-хидрокси-рисперидон, който има сходно фармакологично действие с рисперидон (вж. Биотрансформация и елиминирание).

Абсорбция

Рисперидон се абсорбира напълно след перорално приложение, като достига пикови плазмени концентрации за 1 до 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на рисперидон е 94% (CV=25%). Относителната перорална бионаличност на рисперидон от таблетка е 94% (CV=10%) в сравнение с разтвор. Абсорбцията не се повлиява от храна и така рисперидон може да се дава със или без храна. При повечето пациенти състояние на равновесие за рисперидон се постига за 1 ден. Стационарно състояние на 9-хидрокси-рисперидон се в рамките на 4-5 дни след приложението.



Разпределение

Рисперидон се разпределя бързо. Обемът на разпределение е 1-2 l/kg. В плазмата рисперидон се свързва с албумин и алфа1-кисел гликопротеин. Свързването с плазмените протеини на рисперидон 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 сходна фармакологична активност с рисперидон. Рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон формират активната антипсихотична фракция. CYP 2D6 е обект на генетичен полиморфизъм. Екстензивни метаболитатори на CYP 2D6 бързо превръщат рисперидон в 9-хидрокси-рисперидон, докато слабите метаболитатори CYP 2D6 го превръщат много по-бавно. Макар че екстензивните метаболитатори имат по-ниски концентрации на рисперидон и по-високи на 9-хидрокси-рисперидон отколкото слабите метаболитатори, фармакокинетиката на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон в комбинация (т.е. антипсихотичната фракция) след единични и многократни дози е сходна при екстензивните и слабите метаболитатори на CYP 2D6.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилирането. *In vitro* проучвания в човешки чернодробни микrozоми показват, че рисперидон в клинично значими концентрации не потиска значимо метаболизма на лекарствата, метаболизиращи 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 приложението, 70% от дозата се екскретира в урината и 14% във фекалиите. В урината рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон представлява 35-45% от дозата.

Останалото са неактивни метаболити. След перорално приложение на психотични пациенти, рисперидон се елиминира с време на полуживот от 3 часа. Елиминационното време на полуживот на 9-хидрокси-рисперидон и на активната антипсихотична фракция е 24 часа.

Линейност/нелинейност

Плазмените концентрации на рисперидон са пропорционални на дозата в терапевтичния диапазон на дозиране.

Старческа възраст, чернодробно и бъбречно увреждане

Проучване с еднократна доза показва средно 43% по-високи плазмени концентрации на активната антипсихотична фракция, 38% по-продължително време на полуживот и намален клирънс на активната антипсихотична фракция с 30% в старческа възраст. По-високи плазмени концентрации на активната антипсихотична фракция и намален клирънс на активната антипсихотична фракция средно с 60% се наблюдава при пациенти с бъбречна недостатъчност. Плазмените концентрации на рисперидон са нормални при пациенти с чернодробна недостатъчност, но средната свободна фракция на рисперидон в плазмата нараства с около 35%.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на рисперидон, 9-хидрокси-рисперидон и активната антипсихотична фракция при деца са сходни с тези при възрастни.

Пола, раса и тютюнопушене

Популационен фармакокинетичен анализ не показва видим ефект на пола, расата или тютюнопушенето върху фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция.



5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за (суб) хронична токсичност, където дозирането започва при полово незрели плъхове и кучета, има дозо-зависими ефекти върху мъжкия и женски генитален тракт и млечните жлези. Тези ефекти са свързани с повишени нива на серумен пролактин, в резултат на допаминовата D2-рецепторна блокираща активност на рисперидон. Освен това, проучванията върху тъканни култури предполагат, че клетъчният растеж в тумор на гърдата при хора може да бъде стимулиран от пролактин. Рисперидон не е тератогенен при плъхове и зайци.

Репродуктивни проучвания при плъхове с рисперидон разкриват нежелани реакции върху свързаното с чифтосване поведение на родителите, както и върху теглото при раждане и преживяемостта на поколенията. При плъхове, вътрематочната експозиция на рисперидон се свързва с когнитивен дефицит при възрастните. Прилагането на други допаминови антагонисти на бременни животни има отрицателен ефект върху процеса на заучаване и двигателното развитие на поколенията. Проучването на токсичността при млади плъхове показва повишена смъртност на малките и забавяне на физическото развитие. В 40-седмично проучване с млади кучета се установява забавяне на половото развитие. На базата на AUC, растежът на дългите кости не се повлиява при кучета след дози 3,6-пъти над максималната доза при юноши (1,5 mg дневно); докато ефекти върху дългите кости и половото съзряване се наблюдава при дози 15 пъти над максималната експозиция при юноши.

Рисперидон не е генотоксичен при серия от тестове. Проучванията върху пероралната карциногенеза на рисперидон при плъхове и мишки показват повишаване на аденомите на хипофизата (мишки), ендокринни аденоми на панкреаса (плъхове) и аденоми на млечната жлеза (и при двата вида). Тези тумори може да бъдат свързани с удължения допамин D2 антагонизъм и хиперпролактинемията. Значението на тези туморни находки при гризачи по отношение риска при хора, не е известно. Животински модели *in vitro* и *in vivo* показват, че при високи дози рисперидон може да причини удължаване на QT-интервала, което се свързва с теоретично повишен риск при пациентите от torsade de pointes.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат
Натриев лаурилсулфат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Целулоза, микрокристална
Прежелатинирано царевично нишесте
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза
Макрогол 6000
Макрогол 400
Хинолин жълт алуминиев лак (E 104)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (безцветен, прозрачен PVC/PVDC/Al), картонена кутия

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н. В. Гогол" 15, ет. 1
София 1124
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-29525
Reg.№ 20150174

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

26 май 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

