

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рисполукс 1 mg филмирани таблетки  
Рисполукс 2 mg филмирани таблетки  
Рисполукс 3 mg филмирани таблетки  
Рисполукс 4 mg филмирани таблетки

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060849
Разрешение №	22887 / 25.07.2013
Одобрение №	...../.....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Рисполукс 1 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 38,00 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

Рисполукс 2 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 76,00 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

Рисполукс 3 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 114,00 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

Рисполукс 4 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 152,01 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Рисполукс 1 mg: бяла двойноизпъкнала, продълговата таблетка, с делителна черта от едната страна

Рисполукс 2 mg: розова двойноизпъкнала, продълговата таблетка, с делителна черта от двете страни

Рисполукс 3 mg: жълта двойноизпъкнала, продълговата таблетка, с делителна черта от двете страни

Рисполукс 4 mg: тъмнорозова двойноизпъкнала, продълговата таблетка, с делителна черта от двете страни

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Рисперидон е предназначен за лечение на:

- шизофрения.



- умерени до тежки епизоди на мания, свързани с биполярни разстройства.
- краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия у пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, неповлияваща се от нефармакологични подходи, но със съществуващ риск от самонараняване и увреда на околните.
- краткосрочно (до 6 седмици) симптоматично лечение на персистираща агресия при поведенческо разстройство у деца над 5-годишна възраст и при подрастващи с интелектуално развитие под средното или с умствена ретардация, диагностицирана съгласно критериите на DSM-IV (IV редакция на Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства на Американската психиатрична асоциация), при които тежестта на агресивното и другите форми на дизруптивно поведение изисква фармакологично овладяване. Фармакологичното лечение трябва да бъде неразделна част от по-обширна терапевтична програма, включваща психологична и образователна намеса. Препоръчва се предписването на рисперидон да става от специалист по детска неврология и детска и юношеска психиатрия или от лекари с опит в лечението на поведенчески разстройства у деца и подрастващи.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Шизофрения

#### *Възрастни*

Рисперидон може да се приема веднъж или два пъти дневно. Пациентите трябва да започнат с доза 2 mg рисперидон дневно. На втория ден дозата може да се увеличи до 4 mg.

В последствие дозата може да остане непроменена или да се коригира съгласно индивидуалните нужди.

Повечето пациенти се повлияват добре от дневни дози между 4 и 6 mg. При някои пациенти по-подходящо може да се окаже по-бавното покачване до достигане на необходимата доза и по-ниската стартова и поддържаща доза.

Дози над 10 mg дневно не са показали по-добра ефективност в сравнение с по-ниските дози, но могат да предизвикат повишена честота на екстрапирамидните симптоми. Не е определяна безопасността на дози над 16 mg дневно, затова такива дози не се препоръчват.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Препоръчва се начална доза 0,5 mg два пъти дневно. Тази доза може индивидуално да се коригира с увеличаване на дозата с по 0.5 mg два пъти дневно до достигане на 1 до 2 mg два пъти дневно.

#### *Педиатрична популация*

Рисперидон не се препоръчва при деца под 18-годишна възраст с шизофрения поради липса на данни за ефективността му.

### Манийни епизоди при биполярно разстройство

#### *Възрастни*

Рисперидон трябва да се прилага веднъж дневно като се започва с 2 mg. Ако е необходима корекция на дозата, тя трябва да се прави на интервали от не по-малко от 24 часа и с увеличаване на дозата с 1 mg дневно. Рисперидон може да се прилага във вариращи дози в интервал от 1 до 6 mg дневно, за да се оптимизира нивото на ефективност и поносимост при всеки пациент. Дневни дози над 6 mg рисперидон не са проучвани при пациенти с епизоди на мания.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителната употреба на рисперидон трябва периодично да се преценява и обосновава.



### Пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се начална доза 0,5 mg два пъти дневно. Тази доза може индивидуално да се коригира с увеличаване на дозата с 0,5 mg два пъти дневно до достигане на 1 до 2 mg два пъти дневно. Тъй като клиничният опит при пациенти в напреднала възраст е ограничен, необходимо е повишено внимание.

### Педиатрична популация

Рisperидон не се препоръчва при деца под 18-годишна възраст с биполярна мания поради липса на данни за ефективността му.

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

Препоръчва се начална доза от 0,25 mg\* два пъти дневно. Дозата може да се увеличава постепенно с 0,25 mg\* два пъти дневно според индивидуалните нужди, но не по-често от през ден, ако е необходимо. За повечето пациенти оптималната доза е 0,5 mg\* два пъти дневно. Все пак някои пациенти може да се повлияят добре и от дози до 1 mg два пъти дневно. Рисперидон не бива да се прилага за повече от 6 седмици при пациенти с персистираща агресия при алцхаймерова деменция. По време на лечението състоянието на пациентите трябва да се преценява често и редовно, като необходимостта от продължаване на лечението се обосновава всеки път.

\*за по-ниски дози, могат да се използват други лекарствени форми с подходящо съдържание на рисперидон.

### Поведенческо разстройство

#### Деца и подрастващи на възраст 5-18 години

За пациенти с телесно тегло  $\geq 50$  kg се препоръчва начална доза от 0,5 mg\* веднъж дневно. Тази доза може индивидуално да се коригира с 0,5 mg\* веднъж дневно не по-често от през ден, ако е необходимо. Оптималната доза за повечето пациенти е 1 mg веднъж дневно. Все пак някои пациенти може да се повлияят добре с доза 0,5 mg\* веднъж дневно, докато други имат нужда от 1,5 mg\* веднъж дневно.

За пациенти с телесно тегло  $< 50$  kg се препоръчва начална доза от 0,25 mg\* веднъж дневно. Тази доза може индивидуално да се коригира с увеличаване на дозата с 0,25 mg\* веднъж дневно, но не по-често от през ден, ако е необходимо. Оптималната доза за повечето пациенти е 0,5 mg веднъж дневно. Все пак някои пациенти могат да се повлияят добре от 0,25 mg\* веднъж дневно, докато за други да са необходими 0,75 mg веднъж дневно.

\*за по-ниски дози, могат да се използват други лекарствени форми с подходящо съдържание на рисперидон.

Както при всяко симптоматично лечение продължителната употреба на рисперидон трябва периодично да се преценява и обосновава.

Рisperидон не се препоръчва при деца под 5-годишна възраст, тъй като липсва опит с това състояние в тази възрастова група.

### Бъбречна и чернодробна недостатъчност

Пациентите с бъбречна недостатъчност имат намалени възможности да елиминират активната антипсихотична фракция в сравнение с възрастните с нормална бъбречна функция. При пациентите с нарушена чернодробна функция се наблюдава повишение в плазмената концентрация на свободната фракция на рисперидон.

Независимо от индикациите началната доза и последващите ѝ корекции трябва да бъдат намалени наполовина като титрирането на дозата трябва да става по-бавно при пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Рisperидон трябва да се прилага с повишено внимание при тези групи пациенти.

### Начин на приложение

Рisperидон е предназначен за прием през устата. Храната не оказва влияние върху абсорбцията на рисперидон. При преустановяване на приема се препоръчва постепенно намаляване на дозата. Много рядко са наблюдавани остри симптоми на рязкото отнемане, включващи гадене.



повръщане, изпотяване и безсъние при спиране на високи дози антипсихотични медикаменти (вижте точка 4.8). Може да се наблюдава и възвръщане на психотичната симптоматика и поява на неволеви двигателни нарушения (като акатизия, дистония и дискинезия).

#### Преминаване от други антипсихотични лекарства към рисперидон

Когато е медицински оправдано, при започване на лечение с рисперидон се препоръчва постепенно прекъсване на предишното лечение. Също, ако според лекаря е подходящо, при преминаване от депо-антипсихотични продукти към рисперидон, е препоръчително лечението с рисперидон да започне по времето на следващата планирана инжекция.

Необходимостта от продължаване на провежданото антипаркинсоново лечение трябва да се преразглежда периодично.

### **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 напреднала възраст с деменция

##### *Обща смъртност*

При пациентите в напреднала възраст с деменция, лекувани с атипични антипсихотици, е налице по-висока смъртност в сравнение с плацебо групата според един метаанализ на 17 контролирани проучвания на атипични антипсихотици, включително и рисперидон. В плацебо контролираните проучвания с рисперидон смъртността в тази популация е била 4,0% за пациентите, лекувани с рисперидон, в сравнение с 3,1% за тези, приемали плацебо. Съотношението на риска (при 95% интервал на доверителност) е било 1,21 (0,7; 2,1). Средната възраст (възрастов диапазон) на починалите пациенти е била 86 год. (възрастов диапазон 67-100 год.).

##### *Едновременна употреба на фуросемид*

В плацебо контролираните проучвания при пациенти в напреднала възраст с деменция е наблюдавана по-висока смъртност при тези от тях, приемали едновременно фуросемид и рисперидон (7,3%; средна възраст 89 год., възрастов диапазон 75-97 год.), в сравнение с тези, приемали само рисперидон (3,1%; средна възраст 84 год., възрастов диапазон 70-96 год.) или само фуросемид (4,1%; средна възраст 80 год., възрастов диапазон 67-90 год.). Повишена смъртност при пациентите, лекувани едновременно с фуросемид и рисперидон, е наблюдавана в две от четирите клинични проучвания. Едновременната употреба на рисперидон с други диуретици (главно тиазидни диуретици в ниски дози) не се свързва с подобни находки. Не е установен патофизиологичен механизъм, който да обясни това наблюдение и няма категоричен модел за обяснение на причината за наблюдаваната смъртност. Въпреки това е необходима внимателна преценка на съотношението полза/риск при тази комбинация и обсъждане на възможността за едновременно лечение с други мощни диуретици преди решението за употреба.

Не е наблюдавана повишена смъртност при пациентите, приемали други диуретици като съпътстващо лечение с рисперидон. Независимо от терапията, дехидратацията е най-честия общ рисков фактор за смъртност и затова трябва да се избягва при пациенти в напреднала възраст с деменция.

##### *Мозъчно-съдови нежелани лекарствени реакции*

В плацебо контролираните проучвания при пациенти в напреднала възраст с деменция е наблюдавано значително повишение на броя на случаите (приблизително трикратно увеличение) на мозъчно-съдови нежелани реакции като инсулт (включително с фатален изход) и преходен исхемичен удар при пациентите, лекувани с рисперидон, в сравнение с тези, приемали плацебо (средна възраст 85 год.; възрастов диапазон 73-97 год.). Обобщените данни



от шест плацебо контролирани проучвания предимно при пациенти в напреднала възраст (>65 год.) с деменция показват, че мозъчно-съдовите нежелани лекарствени реакции (както тежки, така и по-леки, комбинирани) възникват у 3,3% (33/1009) от пациентите, лекувани с рисперидон и у 1,2% от пациентите, приемали плацебо. Относителният риск (95% интервал на доверителност) е 2,96 (1,34; 7,50). Механизмът на този повишен риск не е известен. Повишеният риск не може да бъде изключен за останалите антипсихотици и за други популации пациенти.

Рисперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от инсулт. Рискът от мозъчно-съдови нежелани лекарствени реакции е значително по-висок при пациенти със смесена или от съдов тип деменция в сравнение с алцхаймеровата деменция. Затова пациенти с различна от алцхаймерова деменция не трябва да се лекуват с рисперидон. Препоръчва се лекарите да преценяват рисковете и ползите от употребата на рисперидон при пациенти в напреднала възраст с деменция, като вземат предвид предразполагащите рискови фактори за инсулт при всеки индивидуален случай. Пациентите и хората, грижещи се за тях, трябва да са внимателни и веднага да съобщават за признаци и симптоми на потенциални мозъчно-съдови нежелани събития като внезапна слабост или скованост на лицевата мускулатура и крайниците и нарушения в говора и зрението. Цялата лечебна схема трябва да се обсъди незабавно, включително и преустановяване на приема на рисперидон. Рисперидон трябва да се прилага само за кратки периоди от време при персистираща агресия у пациентите с умерена до тежка форма на деменция при болестта на Алцхаймер като допълнение към нефармакологичните подходи, които са имали слаб или никакъв ефект и когато има риск от самонараняване или увреда на околните. Пациентите трябва да бъдат преценявани редовно като се оценява нуждата от продължаване на терапията.

#### *Ортостатична хипотония*

Поради алфа-блокиращия ефект на рисперидон е възможно да настъпи (ортостатична) хипотония, особено в началния период на титриране на дозата. Клинично значима хипотония е наблюдавана постмаркетингово при едновременната употреба на рисперидон с антихипертензивни медикаменти. Рисперидон трябва да се прилага внимателно при пациенти със сърдечносъдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, проводни нарушения, дехидратация, хиповолемия или мозъчно-съдова болест) и дозата трябва постепенно да се титрира, както е препоръчано (вижте точка 4.2). Ако настъпи хипотония, трябва да се обмисли понижение на дозата.

#### *Тардивна дискинезия/екстрапирамидни симптоми*

Лекарства със свойства на антагонисти на допаминовите рецептори са свързани с индукция на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето.

Възникването на екстрапирамидна симптоматика е рисков фактор за тардивна дискинезия. Ако възникнат симптоми и белези на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли преустановяване на приема на всички антипсихотични средства.

#### *Невролептичен малигнен синдром*

Съобщавано е за невролептичен малигнен синдром при употребата на антипсихотични средства, характеризиращ се с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинин фосфокиназа. Допълнителните симптоми могат да включат миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. При такъв случай трябва да се преустанови приемът на всички антипсихотични средства, включително рисперидон.

#### *Болест на Парконсон и деменция с телца на Леви (Lewy)*

Лекуващите лекари трябва да преценят съотношението полза/риск, когато предписват антипсихотични средства, включително рисперидон, на пациенти с болестта на Паркинсон или с деменция с телца на Леви. Протичането на болестта на Паркинсон може да се влоши при



прием на рисперидон. Пациентите и с двете заболявания може да са с повишен риск от невролептичен малигнен синдром, както и да са с повишена чувствителност към антипсихотичните лекарства; такива пациенти са изключвани от клиничните проучвания. Проявите на повишена чувствителност включват объркване, обнубиляция, нестабилност на позата с чести падания в допълнение на екстрапирамидната симптоматика.

#### *Хипергликемия*

Хипергликемия или екзацербация на предшестваш диабет са съобщавани в много редки случаи по време на лечение с рисперидон. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение при пациенти с диабет и при пациенти с риск от развитие на захарен диабет.

#### *Хиперпролактинемия*

Исследвания в тъканни култури подсказват, че клетъчният растеж в човешки тумори на гърдата може да бъде стимулиран от пролактин.

Въпреки че в клиничните и епидемиологичните проучвания досега не е демонстрирана ясна връзка с приложението на антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при пациентите с подобна минала анамнеза.

Рисперидон трябва да се прилага с внимание на пациенти с предхождаща хиперпролактинемия и при пациенти с вероятни пролактин-зависими тумори.

#### *Удължаване на интервала QT*

За удължаване на QT-интервала е съобщавано много рядко в постмаркетингови проучвания. Както при останалите антипсихотици се препоръчва повишено внимание, когато рисперидон се предписва на пациенти със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване, фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала, брадикардия или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), тъй като това може да повиши риска от аритмогенните ефекти при едновременна употреба с медикаменти, за които е известно, че удължават интервала QT.

#### *Гърчове*

Рисперидон трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално снижават прага на поява на гърчове.

#### *Приапизъм*

При лечение с рисперидон може да възникне приапизъм поради блокиращия алфа-адренергичните рецептори ефект.

#### *Регулиране на телената температура*

На антипсихотичните лекарства се приписва свойството да нарушават способността за регулиране на телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи в случаите, когато рисперидон се предписва на пациенти, които ще изпитат състояния, допринасящи за повишението на телесната температура, напр. интензивни физически натоварвания, излагане на висока температура, едновременна употреба на медикаменти с антихолинергична активност или които са обект на дехидратация.

#### *Венозен тромбемболизъм*

Съобщени са случаи на венозен тромбемболизъм при употреба на антипсихотици. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често се представят с придобити рискови фактори за венозен тромбемболизъм, всички възможни рискови фактори за него трябва да се идентифицират преди и по време на лечението с рисперидон и да се вземат съответни превантивни мерки.

#### *Деца и подрастващи*

Преди рисперидон да бъде предписан на деца или подрастващи с поведенчески нарушения трябва да са преценени внимателно с оглед на физически или социални причини за агресивното поведение като болка или неадекватни изисквания на заобикалящата ги среда. Препоръчително



е изходно измерване на теглото преди започване на лечението и редовно проследяване по време на лечението.

Седативният ефект на рисперидон трябва да се контролира отблизо в тази популация, поради възможните последици върху способността за обучение. Промяна във времето на приема на рисперидон може да подобри ефекта на седирането върху вниманието при деца и подрастващи. Рисперидон се свързва също със средно повишение на телесната маса и на индекса на телесната маса. Промените в ръста при дългосрочни отворени проследяващи проучвания са били в рамките на очакваните за възрастта норми. Поради потенциалния ефект на пролонгираната хиперпролактинемия върху растежа и сексуалното съзряване при деца и подрастващи е необходима редовна клинична преценка на ендокринния статус, която да включва измерване на ръста, теглото, сексуалното съзряване, наблюдаване на менструалния цикъл и на другите потенциално свързани с пролактин ефекти.

По време на лечение с рисперидон трябва да се провеждат редовни прегледи за екстрапирамидна симптоматика и други двигателни нарушения.

За специфичните дозови препоръки при деца и подрастващи вижте точка 4.2.

#### Помощни вещества

Филмираните таблетки съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени състояния като галактозна непоносимост, *Lapp*-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Както е при другите антипсихотични средства, необходимо е повишено внимание, когато рисперидон се предписва едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават *QT* интервала, клас Ia антиаритмични средства (хинидин, дизопирамид, прокаинамид), клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), трициклични антидепресанти (като амитриптилин), тетрациклични антидепресанти (като мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои антимальарийни средства (напр. хинин и мефлокин) и някои лекарства, които предизвикват електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), брадикардия или такива, които инхибират чернодробния метаболизъм на рисперидон. Този списък е само примерен и не е изчерпателен.

#### *Потенциал на рисперидон да оказва ефект върху други лекарствени продукти*

Рисперидон трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с други централно действащи субстанции в това число алкохол, опиати, антихистамини и бензодиазепини поради повишен риск от седирание.

Рисперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и на другите допаминови агонисти. Ако се прецени, че такава комбинация е необходима, особено в терминалните стадии на болестта на Паркинсон, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза и на двата медикамента.

Клинично значима хипотония е наблюдавана постмаркетингово при едновременната употреба на рисперидон и антихипертензивни средства.

Рисперидон не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на литий, валпроат, дигоксин или топирамат.

#### *Потенциал на други лекарствени продукти да оказват ефект върху рисперидон*

Карбамазепин понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Подобни ефекти могат да се наблюдават и с рифампицин, фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробните ензими CYP3A4 и P-глюкопротеин.

Когато лечението с карбамазепин или с друг индуктор на CYP3A4 и P-глюкопротеин започва или се преустановява, лекарят трябва да преоцени дозата на рисперидон.

Флуоксетин и пароксетин, които са инхибитори на CYP 2D6, повишават плазмените концентрации на рисперидон, но в по-малка степен на активната антипсихотична фракция. Очаква се, че други инхибитори на CYP 2D6 като хинидин могат да повлияят плазмените



концентрации на рисперидон по подобен начин. Когато едновременният прием на флуоксетин или пароксетин започва или се преустановява, лекарят трябва да преоцени дозата на рисперидон.

Верапамил, инхибитор на CYP3A4 и P-глюкопротеин, повишава плазмените концентрации на рисперидон. Галантамин и донепезил не оказват клинично релевантен ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и върху активната антипсихотична фракция.

Фенотиазини, трициклични антидепресанти и някои бета-блокери могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция. Амитриптилин не оказва ефект върху фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция.

Циметидин и ранитидин повишават бионаличността на рисперидон, но само гранично тази на активната антипсихотична фракция. Еритромицин, инхибитор на CYP3A4, не променя фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.

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

Вижте точка 4.4, засягаща повишената смъртност при пациенти в напреднала възраст с деменция, които са приемали едновременно фуроземид.

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.

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

##### *Бременност*

Няма достатъчно данни относно употребата на рисперидон от бременни жени. Според постмаркетингови данни са наблюдавани обратими екстрапирамидни симптоми у новороденото след употреба на рисперидон през последния триместър на бременността. При новородени, изложени на антипсихотици, включително рисперидон, през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес и нарушено хранене. Затова новородените трябва да се наблюдават внимателно. Рисперидон не е показал тератогенна активност в проучвания при животни, но са наблюдавани други типове репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен. Затова рисперидон не трябва да се употребява по време на бременност, освен ако не е крайно наложително. Ако по време на бременност се налага преустановяване на приема, това не бива да става изведнъж.

##### *Кърмене*

В изследвания на животни е установено, че рисперидон и 9-хидроксирисперидон се отделят в майчиното мляко. Установено е, че рисперидон и 9-хидроксирисперидон се излъчват в малки количества и в човешката кърма. Няма налични данни за нежеланите лекарствени реакции у кърмачето. Затова трябва да се преценява ползата от кърменето и потенциалния риск за детето.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Рисперидон може да повлияе в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини поради потенциалния си ефект върху нервната система и зрението (вижте точка 4.8). Затова пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не преценят индивидуалната си чувствителност.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (с честота  $\geq 10\%$ ) са: паркинсонизъм, главоболие и безсъние. По-долу са изброени всички нежелани лекарствени





реакции, съобщени в клиничните и постмаркетинговите проучвания. Използвана е следната терминология и честоти: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $> 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $> 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нежелани реакции по системно-органен клас и честота

#### **Изследвания:**

*Чести:* повишено ниво на пролактин в кръвта<sup>a</sup>, наддаване на тегло  
*Нечести:* удължен QT интервал в електрокардиограмата, ЕКГ с отклонения, повишена кръвна захар, повишени трансминази, понижен брой на белите кръвни клетки, повишена телесна температура, повишен брой на еозинофилите, понижен хемоглобин, повишено ниво на креатинин фосфокиназата в кръвта.  
*Редки:* понижена телесна температура

#### **Сърдечни нарушения:**

*Чести:* тахикардия  
*Нечести:* атриовентрикуларен блок, бедрен блок, предсърдно мъждене, синусова брадикардия, палпитации.

#### **Нарушения на кръвта и лимфната система:**

*Нечести:* анемия, тромбоцитопения  
*Редки:* гранулоцитопения  
*С неизвестна честота:* агранулоцитоза.

#### **Нарушения на нервната система:**

*Много чести:* паркинсонизъм<sup>b</sup>, главоболие  
*Чести:* акатизия<sup>b</sup>, замаяност, тремор<sup>b</sup>, дистония<sup>b</sup>, сомнолентност, седирание, летаргия, дискинезия<sup>b</sup>  
*Нечести:* липса на реакция при стимулиране, загуба на съзнание, синкоп, намалено ниво на съзнание, мозъчносъдов инцидент, преходен исхемичен удар, дизартрия, нарушение на вниманието, хиперсомния, постурален световъртеж, нарушено равновесие, тардивна дискинезия, нарушение на говора, нарушена координация, хипоестезия  
*Редки:* невролептичен малигнен синдром, диабетна кома, мозъчносъдово нарушение, церебрална исхемия, нарушения на движението

#### **Нарушения на очите:**

*Чести:* замъглено зрение  
*Нечести:* конюнктивит, очна хиперемия, секреция от очите, оток на окото, сухо око, повишено слъзоотделяне, фотофобия  
*Редки:* намалена зрителна острота, въртеливи движения на очите, глаукома

#### **Нарушения на ухото и лабиринта**

*Нечести:* болка в ушите, тинитус

#### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:**

*Чести:* диспнея, епистаксис, кашлица, носна конгестия, фаринго-ларингеална болка  
*Нечести:* кихане, аспирационна пневмония, белодробна конгестия, респираторни нарушения, хрипове, конгестия на дихателните пътища, дисфония  
*Редки:* синдром на сънната апнея, хипервентилация.

#### **Стомашно-чревни нарушения:**



*Чести:* повръщане, диария, запек, гадене, коремна болка, диспепсия, сухота в устата, стомашен дискомфорт  
*Нечести:* дисфагия, гастрит, инконтиненция на фекалиите, фекалом  
*Редки:* чревна обструкция, панкреатит, оток на устните, хейлит.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

*Чести:* енуреза  
*Нечести:* дизурия, инконтиненция на урината, полакиурия.

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

*Чести:* обрив, еритем  
*Нечести:* ангиоедем, кожни лезии, кожни нарушения, пруритус, акне, обезцветяване на кожата, алопеция, себореен дерматит, суха кожа, хиперкератоза  
*Редки:* пърхот.

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

*Чести:* артралгия, болки в гърба, болки в крайниците  
*Нечести:* мускулна слабост, миалгия, болка във врата, подуване на ставите, неправилна позиция на тялото, ставна скованост, мускулно-скелетна болка в гръдния кош  
*Редки:* рабдомиолиза.

**Нарушения на ендокринната система:**

*Редки:* неправилна секреция на антидиуретичен хормон.

**Нарушения на метаболизма и храненето:**

*Чести:* повишен апетит, понижен апетит  
*Нечести:* анорексия, полидипсия  
*Много редки:* диабетна кетоацидоза  
*С неизвестна честота:* водна интоксикация.

**Инфекции и инфестации:**

*Чести:* пневмония, грип, бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища  
*Нечести:* синусит, вирусни инфекции, инфекции на ухото, тонзилит, целулит, среден отит, инфекции на окото, локализираните инфекции, акаро-дерматит, инфекции на респираторните пътища, цистит, онихомикоза  
*Редки:* хроничен среден отит

**Съдови нарушения**

*Нечести:* хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване  
*С неизвестна честота:* случай на венозен тромбемболизъм, включително случай на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна тромбоза

**Общи нарушения:**

*Чести:* пирексия, умора, периферен едем, астения, болка в гърдите  
*Нечести:* лицев едем, нарушена походка, абнормни усещания, летаргичност, грипоподобно заболяване, жажда, дискомфорт в гръдния кош, студени тръпки  
*Редки:* генерализиран оток, хипотермия, синдром на отнемане, студени крайници

**Нарушения на имунната система:**

*Нечести:* свръхчувствителност  
*Редки:* лекарствена свръхчувствителност  
*С неизвестна честота:* анафилактична реакция



### **Хепатобилнарни нарушения:**

**Редки:** жълтеница

### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:**

**Нечести:** аменорея, сексуална дисфункция, еректилна дисфункция, нарушения в еякулацията, галакторея, гинекомастия, менструални нарушения, влагалищна секреция

**С неизвестна честота:** приапизъм

### **Психични нарушения:**

**Много чести:** безсъние

**Чести:** тревожност, възбуда, нарушения в съня

**Нечести:** състояние на обърканост, мания, намалено либидо, апатия, нервност

**Редки:** аноргазмия, невъзприемчивост.

### **Бременност, раждане и перинатални състояния:**

**С неизвестна честота:** синдром на отнемане (вижте точка 4.6).

<sup>a)</sup> в някои случаи хиперпролактинемията може да доведе до гинекомастия, менструални нарушения, аменорея, галакторея.

<sup>b)</sup> може да възникнат екстрапирамидни нарушения: паркинсонизъм (хиперсаливация, мускулноскелетна скованост, паркинсонизъм, изтичане на слюнка от устата, синдром на зъбчатото колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно изражение на лицето, мускулна скованост, акинезия, тортиколис, мускулна ригидност, паркинсонова походка, нарушен глабеларен рефлекс, акатизия (акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), тремор, дискинезия (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетози, атетоза и миоклонус), дистония. Дистонията включва дистония, мускулни спазми, хипертония, тортиколис, неволни мускулни контракции, мускулни контрактури, блефароспазъм, окулогирация, парализа на езика, лицеви спазми, ларингоспазъм, миотония, опистотонус, орофарингеални спазми, плевротонус, спазъм на езика и тризмус. Треморът включва тремор и паркинсонов тремор в покой. Трябва да се отбележи, че са включени по-широк спектър от симптоми, които не е задължително да са с екстрапирамиден произход.

### **Ефекти, характерни за целия клас лекарствени продукти**

Както и при други антипсихотици, постмаркетингово са съобщавани много редки случаи на удължаване на QT интервала при приложение на рисперидон. Останалите сърдечносъдови ефекти, свързани с този клас антипсихотици, които удължават QT интервала, включват камерна аритмия, камерна фибрилация, камерна тахикардия, внезапна смърт, сърдечен арест и *torsades de pointes*.

### **Наддаване на тегло**

Пропорциите на приемалите рисперидон и плацебо възрастни пациенти с шизофрения, отговарящи на критерия за наддаване на тегло с  $\geq 7\%$ , са сравнени в обобщение на 6 до 8-седмични плацебо контролирани проучвания, показващо статистически значима по-висока честота на наддаване на тегло в групата, приемала рисперидон (18%), в сравнение с групата на плацебо (9%). В обобщение от плацебоконтролирани 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остра мания, случаите на наддаване на тегло с  $\geq 7\%$  като крайна точка са сравними в групата с рисперидон (2,5%) и плацебо (2,4%) и са малко повече в групата на активната контрола (3,5%).

В популацията на деца и подрастващи с поведенческо и с други дизруптивни разстройства при дългосрочни проучвания теглото се повишава със средно 7,3 кг след 12 месеца на лечение. Очакваното наддаване на тегло при деца в норма между 5 – 12-годишна възраст е 3 до 4 кг годишно. За 12-16 годишните това темпо на наддаване се задържа при момчетата, докато момчетата е приблизително 5 кг годишно.



### Допълнителна информация за специални групи от населението

По-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по-често при пациенти в напреднала възраст с деменция или при педиатрични пациенти:

#### Пациенти в напреднала възраст с деменция

Преходен исхемичен удар и мозъчносъдов инцидент са нежеланите лекарствени реакции, съобщавани в клинични проучвания с честота 1,4% и 1,5% съответно при пациенти в напреднала възраст с деменция. В допълнение следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани с честота  $\geq 5\%$  при пациентите в напреднала възраст с деменция като са наблюдавани с честота поне два пъти по-голяма в сравнение с останалата възрастна популация: инфекция на пикочните пътища, периферен оток, летаргия и кашлица.

#### Педиатрични пациенти

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани с честота  $\geq 5\%$  при педиатрични пациенти (5 до 17 год.) и с честота поне два пъти по-голяма в сравнение с клиничните проучвания при възрастни: сънливост/седирание, умора, главоболие, повишен апетит, повръщане, инфекция на горните дихателни пътища, носна конгестия, коремна болка, замаяност, кашлица, пирексия, тремор, диария и енуреза.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Най-общо, симптомите, които са съобщавани са били резултат на усиляване на познати фармакологични ефекти на рисперидон. Те включват сънливост и седация, тахикардия и хипотония и екстрапирамидна симптоматика. Съобщено за удължаване на QT-интервала и за конвулсии при предозиране. Съобщено е за *torsades de pointes* във връзка с комбинирано предозиране на рисперидон и пароксетин.

### Лечение

Дихателните пътища трябва да се поддържат свободни и да се осигури достатъчен запас от кислород и адекватна вентилация. Може да се направи стомашен лаваж (след интубация, ако пациентът е в безсъзнание), да се даде активен въглен и лаксатив, само ако приемът е станал преди по-малко от един час. За да се диагностицира евентуална аритмия, трябва незабавно да се направи мониторинг на сърдечните функции и да се следи постоянно ЕКГ.

Не съществува специфичен антидот за рисперидон. Следователно, трябва да се предприемат подходящи поддържащи мерки. Ниското кръвно налягане и колапсът на кръвообръщението трябва да се овладяват с подходящите мерки като венозна инфузия и/или симпатомиметични агенти. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се обмисли прилагането на антихолинергични средства. Препоръчително е внимателното наблюдение да продължи до пълното възстановяване на пациента.

## 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. Рисперидон проявява голям афинитет към серотонергичните 5-HT<sub>2</sub>- и допаминергичните D<sub>2</sub>-рецептори. Рисперидон се свързва също с алфа<sub>1</sub>-адренорецепторите и по-слабо с хистаминергичните H<sub>1</sub>-рецептори и алфа<sub>2</sub>-адренергичните рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Въпреки че рисперидон е мощен D<sub>2</sub> антагонист, за което се смята, че облекчава



позитивните симптоми на шизофренията, той причинява в по-малка степен каталепсия и по-слабо потиска двигателните функции в сравнение с класическите антипсихотици. Балансиращият централен серотонинов и допаминов антагонизъм може да отслаби екстрапирамидните нежелани ефекти и да разшири терапевтичната му активност по отношение на негативните и афективните симптоми на шизофренията.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Шизофрения*

Ефикасността на рисперидон при краткотрайно лечение на шизофрения е установена в четири проучвания с продължителност 4-8 седмици, в които са били включени 2500 пациента, отговарящи на критериите за шизофрения на *DSM-IV*. В 6-седмично плацебо контролирано проучване, включващо титриране на рисперидон в дози до 10 mg дневно, разделени в два дневни приема, рисперидон е превъзхождал плацебо в общия сбор съгласно скалата *BPRS* (*Brief Psychiatric Rating Scale*). В 8-седмично плацебо контролирано проучване, включващо четири фиксирани дози рисперидон (2, 6, 10 и 16 mg дневно, разделени в два дневни приема, и четирите групи с рисперидон са превъзхождали плацебо в общия сбор по скалата *PANSS* (*Positive and Negative Syndrome Scale*). В 8-седмично проучване за сравнение на дозите, включващо 5 фиксирани дози рисперидон (1, 4, 8, 12 и 16 mg дневно, разделени в два дневни приема, групите с 4, 8 и 16 mg дневно рисперидон са превъзхождали групата с 1 mg рисперидон в общия сбор по скалата *PANSS*. В 4-седмично плацебо контролирано проучване за сравнение на дозите, включващо две фиксирани дози рисперидон (4 и 8 mg дневно, прилагани веднъж на ден) и двете групи с рисперидон са превъзхождали групата плацебо по отношение на няколко *PANSS* показателя, включително общ *PANSS* и измерване на отговора (>20% понижение в общия сбор по *PANSS*). В по-продължително проучване с възрастни амбулаторни пациенти, отговарящи на критериите на *DSM-IV* за шизофрения и които са били клинично стабилни в продължение на най-малко 4 седмици с антипсихотичен медикамент, са рандомизирани да приемат рисперидон 2 до 8 mg дневно или халоперидол за 1 до 2 години и са наблюдавани за поява на рецидив. Пациентите, приемали рисперидон, са имали значително по-дълъг период до появата на рецидив в сравнение с тези, приемали халоперидол.

##### *Епизоди на мания при биполярни разстройства*

Ефективността на монотерапията с рисперидон при непосредствено лечение на епизоди на мания при биполярно разстройство I е демонстрирана в три двойно слепи, плацебо контролирани проучвания в приблизително 820 пациента с биполярно разстройство I въз основа на критериите на *DSM-IV*. В трите проучвания рисперидон, прилаган в дози 1 до 6 mg дневно (начална доза 3 mg в две проучвания и 2 mg в другото проучване) е показал значително превъзходство над плацебо по отношение на предварително уточнената крайна точка, а именно промяна на стартовия общ сбор по скалата за оценка на манията (*YMRS*) на третата седмица. Вторичните резултати за ефективност като цяло са съвместими с първичния резултат. Процентът на пациентите с намаление на общия сбор по *YMRS* с  $\geq 50\%$  в сравнение с изходния на третата седмица е значително по-висок при рисперидон, отколкото при плацебо. Едно от трите проучвания е включвало рамо с халоперидол и 9-седмична двойно сляпа поддържаща фаза. Ефикасността е била поддържана през целия 9-седмичен поддържащ период. Промяната на общия сбор по *YMRS* в сравнение с изходното ниво показва непрекъснато подобрене и е сравнимо между рисперидон и халоперидол на 12-тата седмица.

Ефикасността на рисперидон в допълнение на стабилизатори на настроението при лечение на остра мания е демонстрирана в едно от двете 3-седмични двойно слепи проучвания при 300 пациента, отговарящи на критериите на *DSM-IV* за биполярно разстройство I. В едно 3-седмично проучване, рисперидон 1 до 6 mg дневно като е започнат с 2 mg дневно в допълнение към литий или валпроат, е превъзхождал литий и валпроат, прилагани самостоятелно, по отношение на предварително уточнената крайна точка, а именно промяна на изходния общ сбор по *YMRS* на третата седмица. В друго триседмично проучване, рисперидон 1 до 6 mg дневно като е започнат с 2 mg дневно в комбинация с литий, валпроат или карбамазепин, не е показал превъзходство над литий, валпроат или карбамазепин, прилагани самостоятелно. Понижаването на общия сбор по *YMRS*. Възможно обяснение на неуспеха при това проучване е



индукцията на клирънса на рисперидон и 9-хидроксирисперидон от карбамазепин, което води до субтерапевтични нива на рисперидон и 9-хидроксирисперидон. Когато групата с карбамазепин се изключи от *post-hoc* анализа, рисперидон в комбинация с литий и валпроат, превъзхожда литий и валпроат, прилагани самостоятелно, при понижението на общия сбор по YMRS.

#### Персистираща агресия при деменция

Ефективността на рисперидон при лечение на поведенчески и психотични симптоми при деменция, които включват поведенчески нарушения като агресивност, възбуда, психоза, активност и афективни нарушения, е демонстрирана в три двойно слепи плацебо-контролирани проучвания, обхващащи 1150 пациенти в напреднала възраст с умерена до тежка деменция. Едното проучване включва фиксирани дози рисперидон от 0,5, 1 и 2 mg дневно. Две проучвания са с гъвкави дози и включват групи с дози рисперидон в диапазон съответно 0,5 до 4 mg дневно и 0,5 до 2 mg дневно. Рисперидон показва клинично и статистически значима ефективност при овладяване на агресията, но е по-слабо ефективен при лечението на възбудата и психозата при пациентите в напреднала възраст с деменция (измерено по скалата *BEHAVE-AD* за определяне на поведенческата патология при болестта на Алцхаймер и по скалата *СМАI* за оценка на възбудата). Терапевтичният ефект на рисперидон не зависи от резултата на теста *MMSE* за психичния статус (*Mini-Mental State Examination*) и следователно от тежестта на деменцията; от седращите свойства на рисперидон; от наличието или липсата на психоза; от типа на деменцията – на Алцхаймер, съдова или смесена (вижте също точка 4.4).

#### Поведенческо разстройство

Ефективността на рисперидон при краткосрочното лечение на дизруптивното поведение е демонстрирано в две двойно слепи плацебо контролирани проучвания, обхващащи приблизително 240 пациента на възраст от 5 до 12 години с диагноза на дизруптивно поведенческо разстройство според критериите на *DSM-IV* и с гранична интелектуална функция или лека или умерена умствена ретардация/затруднения в ученето. В двете проучвания рисперидон в дози 0,02 до 0,06 mg/kg дневно значително превъзхожда плацебо по отношение на предварително дефинираната крайна точка, а именно промяна от изходното ниво на шестата седмица по подскалата за проблемно поведение на Формуляра за оценка на детското поведение (*N-CBRF*).

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

Рисперидон се метаболизира до 9-хидроксирисперидон, който притежава сходна фармакологична активност с рисперидон (вижте *Биотрансформация и елиминация*).

#### Абсорбция

След перорален прием рисперидон се резорбира напълно, достигайки пикови плазмени концентрации през следващите 1-2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на рисперидон е 70% (*CV* = 25%). Относителната перорална бионаличност на рисперидон от таблетка е 94% (*CV* = 10%) в сравнение с разтвора. Абсорбцията не се влияе от приемането на храна и затова рисперидон може да се дава независимо от храненията. Устойчиви концентрации на рисперидон се достигат в рамките на един ден при повечето пациенти. Устойчива концентрация на 9-хидроксирисперидон се достигат за 4-5 дни.

#### Разпределение

Рисперидон се разпределя бързо. Обемът на разпределение е 1-2 l/kg. В плазмата рисперидон се свързва с албумин и алфа-1-киселинен гликопротеин. Свързването на рисперидон с плазмените белтъци е 90%, а на 9-хидроксирисперидон – 77%.

#### Биотрансформация и елиминация

Рисперидон се метаболизира от *CYP2D6* до 9-хидроксирисперидон, чиято фармакологична активност е подобна на тази на рисперидон. Съвместно те оформят активната антипсихотична



фракция. CYP2D6 е обект на генетичен полиморфизъм. Екстензивните CYP2D6 метаболитори бързо конвертират рисперидон в 9-хидроксирисперидон, докато бавните CYP2D6 метаболитори го конвертират много по-бавно. Въпреки че при екстензивните метаболитори се наблюдават по-ниски концентрации на рисперидон и по-високи на 9-хидроксирисперидон в сравнение с бавните метаболитори, фармакокинетиката на рисперидон и 9-хидроксирисперидон в комбинация (т.е. на активната антипсихотична фракция) след еднократно и многократно дозиране е сходна при екстензивните и при бавните метаболитори на CYP2D6.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилирането. *In vitro* изследвания в човешки чернодробни микросоми показват, че рисперидон в клинично значима концентрация не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболитирани от изоензимите на цитохром P450, в това число CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Една седмица след приема, 70% от дозата се екскретира в урината и 14% - във фецеса. В урината рисперидон и 9-хидроксирисперидон представляват 35-45% от дозата. Останалото са неактивни метаболити. След перорално приложение на психотични болни рисперидон се елиминира с полуживот от около 3 часа. Елиминационният полуживот на 9-хидроксирисперидон и на активната антипсихотична фракция е 24 часа.

#### Линейност

Плазмените концентрации на рисперидон са пропорционални на дозата в терапевтичния дозов интервал.

#### Пациенти в напреднала възраст, пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност

Проучване на еднократната доза е показало средно 43% по-висока плазмена концентрация на активната антипсихотична фракция и 38% по-дълъг полуживот, както и намален клирънс на активната антипсихотична фракция с 30% при пациентите в напреднала възраст. При пациенти с бъбречна недостатъчност е установена по-висока плазмена концентрация и намален клирънс на активната антипсихотична фракция средно със 60%. При пациенти с чернодробна недостатъчност плазмените концентрации на рисперидон са нормални, но средната свободна фракция на рисперидон в плазмата е повишена с 35%.

#### Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на рисперидон, 9-хидроксирисперидон и на активната антипсихотична фракция при деца е подобна на тази при възрастни.

#### Пол, раса и тютюнопушене

Направеният популационен фармакокинетичен анализ не разкрива видимо влияние на пола, расата или тютюнопушенето върху фармакокинетиката на рисперидон или активната антипсихотична фракция.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на (суб)хроничната токсичност, при които дозирането е започнато при полово незрели плъхове и кучета, са наблюдавани дозо-зависими ефекти върху мъжката и женската полова система и млечната жлеза. Тези ефекти се свързват с повишеното серумно ниво на пролактин в резултат на блокирането на D2 допаминовите рецептори от рисперидон. В допълнение проучвания в клетъчни култури показват, че клетъчният растеж в човешки тумори на гърдата може да бъде стимулиран от пролактин.

Рисперидон не е проявил тератогенен ефект при плъхове и зайци.

При плъхове са наблюдавани негативни ефекти върху поведението при чифтосване и върху теглото на новородените и преживяемостта на поколението. При плъхове интраутеринната експозиция на рисперидон е свързана с когнитивен дефицит в зряла възраст. Други допаминови антагонисти, когато са прилагани на бременни животни, са предизвикали негативни ефекти върху способността за обучение и двигателното развитие на поколението.

Рисперидон не показва генотоксичност при стандартните проучвания.



При проучвания за канцерогенност след перорално приложение при плъхове и мишки са наблюдавани зачестяване на аденомите на хипофизата (при мишки), аденоми на ендокринния панкреас (при плъхове) и аденоми на млечните жлези (при двата вида). Тези тумори могат да се свържат с пролонгирания допамин D2 антагонизъм и хиперпролактинемия. Не е известно значението за хората на тази находка на тумори при гризачи. *In vitro* и *in vivo* животинските модели разкриват, че при високи дози рисперидон може да предизвика удължаване на QT-интервала, което е свързано с теоретично повишен риск от *torsades de pointes* при пациентите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Сърцевина*

Лактоза монохидрат,  
Целулоза, микрокристална (E460),  
Нишесте, прежелатинизирано,  
Кроскармелоза натрий,  
Натриев лаурилсулфат,  
Силициев диоксид, колоиден, безводен,  
Магнезиев стеарат (E470b).

#### *Обвивка*

##### Рисполукс 1, 2 и 3 mg:

Хипромелоза (E464),  
Титанов диоксид (E171),  
Макрогол (400)  
Железен оксид червен (E172) при (Рисполукс 2 mg)  
Хинолоново жълто алумниев лак (E104) (при Рисполукс 3 mg)

##### Рисполукс 4 mg:

Хидроксипропил целулоза (E463),  
Хипромелоза (E464),  
Титанов диоксид (E171),  
Железен оксид червен (E172),  
Железен оксид черен (E172).

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери PVC/PE/PVDC/алуминий. Опаковки с 20, 30, 50, 60 и 100 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.





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

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Австрия

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

Рисполукс 1 mg - 20060849  
Рисполукс 2 mg - 20060874  
Рисполукс 3 mg - 20060875  
Рисполукс 4 mg - 20060876

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

29 декември 2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2013

