

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20060859/25
BG/MA/Mb-5388-8
22-10-2018

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

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 моногидрат).

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

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

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

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 предписан 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

Рисполукс 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 повищена честота на екстрапирамидните симптоми. Не е определяна безопасността на дози над 16 mg дневно, затова такива дози не се препоръчват.

Пациенти в старческа 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

Рисполукс 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. Увеличаване на дозата с 1 mg дневно. Рисперидон може да се прилага във варианти дози интервал от 1 до 6 mg дневно, за да се оптимизира нивото на ефективността на дозата при всеки пациент. Дневни дози над 6 mg рисперидон не са проучвани при пациенти с манийни епизоди.

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



Пациенти в старческа 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 старческа възраст е ограничен, необходимо е повишено внимание.

Педиатрична популация

Рисперидон 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 Алцаймер

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 повлият добре и от дози до 1 mg два пъти дневно.

Рисполукс не бива да се прилага за повече от 6 седмици при пациенти с персистираща агресия при алцаймерова 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 ≥ 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 повлият 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 повлият 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.

Рисперидон 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.

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

Начин на приложение

Рисполукс е предназначен за прием през устата. Храната не оказва влияние върху всърдцата на Рисполукс. 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 появя 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 Рисполукс 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 Рисполукс 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 старческа възраст с деменция

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

При пациентите в старческа възраст с деменция, лекувани с атипични антипсихотици, е налице по-висока смъртност в сравнение с плацебо групата според един мета-анализ на 17 контролирани проучвания на атипични антипсихотици, включително и рисперидон. В плацебо-контролираните проучвания с рисперидон смъртността в тази популация е била 4,0% при пациентите, лекувани с рисперидон, в сравнение с 3,1% при 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.).

Данните от две големи наблюдателни проучвания показват, че пациентите в старческа възраст с деменция, които се лекуват със стандартни антипсихотици, също са изложени на малко по-висок риск от смъртност в сравнение с нелекувани пациенти. Няма достатъчно данни, за да се изчисли с точност степента на рисък, а причината за повишенния рисък не е известна. Не е изяснено в каква степен резултатите относно повишена смъртност в наблюдателните проучвания могат да се отдават на антипсихотика вместо на някоя(и) характеристика(и) на пациентите.

Едновременна употреба на фуроземид

В плацебо-контролираните проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция е наблюдавана по-висока смъртност при тези от тях, приемали едновременно фуроземид 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 фуроземид (4,1%; средна възраст 80 год., възрастов диапазон 67- 90 год.). Повишена смъртност при пациентите, лекувани едновременно с фуроземид 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 свърза 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/рисък 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 съществащо лечение с рисперидон.

Независимо от терапията, дехидратацията е най-честият общ рисков фактор за смъртност и затова трябва да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

Мозъчно-съдови нежелани събития

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

Обобщените данни от шест плацебо-контролирани проучвания с рисперидон, предимно при пациенти в старческа възраст (>65 год.) с деменция показват, че мозъчно-съдовите нежелани събития (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. Повишиеният риск не може да бъде изключен за останалите антипсихотици и за други популации пациенти. Рисперидон трябва да се използва с повищено 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 старческа възраст с деменция, като вземат предвид предразполагащите рискови фактори за инсулт при всеки индивидуален случай. Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да са внимателни и веднага да съобщават за признания и симптоми на потенциални мозъчно-съдови нежелани събития като внезапна слабост или скованост на лицевата мускулатура и крайниците и нарушения в говора и зрението. Всички възможности за лечение трябва да се обсъдят независимо, 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 самоизраняване или увреда на околните.

Пациентите трябва да бъдат преценявани редовно като се оценява нуждата от продължаване на терапията.

Ортостатична хипотония

Поради алфа-блокирация 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 лекарства.

Рисперидон трябва да се прилага внимателно при пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, проводни нарушения, дехидратация, хиповолемия или мозъчно-съдова болест) и дозата трябва постепенно да се титрира, като е препоръчано (вижте точка 4.2). Ако настъпи хипотония, трябва да се обмисли понижение на дозата.

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза



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

Пациентите с анамнеза за клинично значим нисък брой на бели кръвни клетки или лекарствено индуцирана левкопения/ неутропения трябва да бъдат наблюдавани през първите месеци на лечението и прекратяване на рисперидон следва да се има предвид при първи признания за клинично значимо понижаване на белите кръвни клетки при отсъствие на други фактори.

Пациентите с клинично значима неутропения трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на фебрилитет или други симптоми или признания на инфекция, като лечение трябва да бъде предприето своевременно при възникване на такива симптоми или признания. При пациентите с тежка неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1 \times 10^9/l$) приемът на Рисполукс трябва да бъде прекратен и трябва да бъде проследявано нивото на бели кръвни клетки до нормализирането му.

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.

Необходимо е повишено внимание при пациентите, които приемат едновременно психостимуланти (напр. метилфенидат) и рисперидон, тъй като екстрапирамидните симптоми могат да се проявят при корекция на дозата на едното или и на двете лекарства. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата на стимулиращото лечение (виж точка 4.5).

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 повищени 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 Рисполукс.

Болест на Паркинсон и деменция с телца на Леви

Лекуващите лекари трябва да преценят съотношението полза/рисък, когато предписват антипсихотични средства, включително Рисполукс, 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 рисък от невролептичен малигнен синдром, както и да са с повищена чувствителност към антипсихотичните лекарства; такива пациенти са изключвани от клиничните проучвания. Проявите на повищена чувствителност включват объркане, обнубилация, нестабилност на позата с чести падания в допълнение на екстрапирамидната симптоматика.

Хипергликемия и захарен диабет

Хипергликемия, развитие на захарен диабет или екзацербация на съществуващ диабет са съобщавани по време на лечение с рисперидон. В някои случаи е съобщавано за приемът на Рисполукс, като повишение на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Ефектът на Рисполукс върху кетоацидоза е съобщавана много рядко и рядко в комбинация с диабетна кома. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение в съответствие с приложимите клинични насоки при пациенти с диабет и при пациенти с риск от развитие на захарен диабет. Пациентите, лекувани с атипичен антипсихотик, в т.ч. рисперидон, трябва да бъдат наблюдавани за наличие на



симптоми на хипергликемия (напр. полидиспия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет трябва да бъдат редовно проследявани за влошаване на гликемичния контрол.

Повишаване на теглото

Има съобщения за значително повишаване на теглото при употреба на рисперидон. Теглото трябва да се наблюдава редовно.

Хиперпролактинемия

Хиперпролактинемията е често срещана нежелана реакция от лечението с рисперидон. Препоръчва се измерване на плазмените нива на пролактин при пациенти с признаци за нежелана реакция свързана с пролактин (т.е гинекомастия, менструални нарушения, ановулация, нарушения във фертилитета, намалено либидо, еректилна дисфункция и галакторея).

Изследвания в тъкани 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 анамнеза.

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

Удължаване на QT интервала

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 QT интервала.

Гърчове

Рисперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават прага на възникване на гърчове.

Приапизъм

При лечение с рисперидон може да възникне приапизъм поради ефекта на блокиране на алфа-адренергичните рецептори.

Регулиране на телесната 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 бъдат в ситуации, допринасящи за повищението на телесната температура, напр. интензивни физически натоварвания, излагане на висока температура, едновременна употреба на лекарства с антихолинергично действие, или които са изложени на дехидратация.

Антiemетичен ефект

Антiemетичен ефект е наблюдаван в предклинични проучвания при употреба на рисперидон. Ако възникне при хора, този ефект може да прикрие признаците и симптомите на хипергликемия с определени лекарства или на състояния, напр. чревна обструкция, синдром на Кето-уморъчния тумор.

Нарушение на бъбречната и чернодробната функция

Пациентите с нарушенa бъбречна функция елиминират по-слабо активната антипсихотика



фракция в сравнение с възрастни лица с нормална бъбречна функция. При пациентите с нарушена чернодробна функция има повишение в плазмената концентрация на свободната фракция на рисперидон (вж. точка 4.2).

Венозен тромбоемболизъм

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

Интраоперативен флопи-ирис синдром

Интраоперативен флопи-ирис синдром (IFIS) е наблюдаван по време на операция на катаракта при пациенти, приемали терапия с лекарства с ефект на алфа1а-адренергичен антагонисти, в т.ч. рисперидон (вж. точка 4.8).

Възможно е IFIS да повиши риска от очни усложнения по време на операцията и след нея. Опериращият офтальмолог трябва да бъде запознат с настояща или минала употреба на лекарства с ефект на алфа1а-адринергични антагонисти преди операцията. Не е установена потенциалната полза от спиране приема на алфа1-блокиращата терапия преди операция на катаракта и тя трябва да бъде преценена спрямо риска от спиране на антипсихотичната терапия.

Педиатрична популация

Преди рисперидон да бъде предписан на деца или юноши с поведенчески нарушения те трябва да са преценени внимателно с оглед на физически или социални причини за агресивно 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 при тази популация поради възможните последствия върху способността за обучение. Промяна във времето на приема на рисперидон може да подобри ефекта на седиране върху вниманието при деца и юноши.

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. Не е достатъчно проучен ефектът на продължителното лечение с рисперидон върху половото съзряване и ръста.

Поради потенциалния ефект на пролонгираната хиперпролактинемия върху растежа и половото съзряване при деца и подрастващи е необходима редовна клинична преценка на ендокринния статус, която да включва измерване на ръста, теглото, половото съзряване, наблюдаване на менструалния цикъл и на другите потенциално свързани с пролактин ефекти.

Резултатите от едно малко пост-маркетингово, обсервационно проучване, показват, че пациентите на възраст от 8-16 години, подложени на лечение с рисперидон, са били средно с 3,0 до 4,8 см по-високи от тези, които са били лекувани с атипични антипсихотици. Това проучване не определя, дали приемът на рисперидон е имал ефект върху окончателния ръст при възрастните и дали този резултат е бил в следствие на пряко въздействие на рисперидон върху костния растеж или на въздействието на самото подлежащо заболяване върху костния растеж, или в резултат на по-добър контрол на подлежащото заболяване, което е довело до увеличаване на ръста.

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

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

Помощни вещества

Филмирани 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

Фармакодинамично-свързани взаимодействия

Лекарствени продукти известни с удължаването на QT интервала

Както при другите антипсихотични лекарства, необходимо е повишено внимание, когато рисперидон се предписва едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават *QT* интервала, например антиаритмични средства (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, сotalол), трициклични антидепресанти (като амитриптилин), тетрациклични антидепресанти (като мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои антimalарийни 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

Централно-действащи лекарствени продукти и алкохол

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

Леводопа и допаминови агонисти

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 двете лекарства.

Лекарствени продукти с хипотензивен ефект

Клинично значима хипотония е наблюдавана по време на постмаркетинговото наблюдение при едновременната употреба на рисперидон и антихипертензивни средства.

Палиперидон

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

Психостимуланти

Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с респиридон може да доведе до екстрапирамидни симптоми при промяна на едното или на двете лекарства (виж точка 4.4).

Фармакокинетично-свързани взаимодействия

Храната не влияе върху абсорбцията на рисперидон.

Рисперидон се метаболизира главно чрез CYP2D6 и в по-малка степен чрез CYP3A4. Както рисперидон, така и неговия активен метаболит 9-хидроксирисперидон са субстрати на Р-глюкопротеин (Р-gr). Вещества, които въздействат върху активността на CYP2D6, както и такива, които мощно инхибират или индуцират активността на CYP3A4 и/или Р-gr, могат да повлият фармакокинетиката на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

Мощни инхибитори на CYP2D6

Едновременното приложение на рисперидон с мощни инхибитори на CYP2D6 може да повиши плазмените концентрации на рисперидон, но в по-малка степен активната антипсихотична фракция. По-високи дози от мощен инхибитори на CYP2D6 могат да повишат концентрацията



на активната антипсихотична фракция на рисперидон (пароксетин, виж по-долу).

Очаква се, че други инхибитори на CYP 2D6, като хинидин, могат да повлият плазмените концентрации на рисперидон по подобен начин. Когато едновременноят прием на пароксетин, хинидин или друг мощен инхибитор на CYP 2D6, особено във високи дози, започва или се преустановява, лекарят трябва да преоценди дозата на рисперидон.

Инхибитори на CYP3A4 и/или P-gp

Едновременното приложение на рисперидон с мощнни инхибитори на CYP3A4 и/или P-gp могат съществено да повишат плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Когато се започва или преустановява едновременно приложение на мощнни инхибитори на CYP3A4 и/или P-gp, лекарят трябва да преоценди дозата на рисперидон.

Индуктори на CYP3A4 и/или P-gp

Едновременното приложение на рисперидон с мощнни индуктори на CYP3A4 и/или P-gp могат съществено да понижат плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

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

Индукторите на CYP3A4 проявяват ефекта си отложено във времето и може да отнеме поне 2 седмици, за да се постигне максимален ефект, след започването. Съответно може да са необходими поне 2 седмици за намаляване на индуцирането на CYP3A4 след при преустановяване на приема.

Лекарствени продукти с висок протеин-свързващ потенциал

Когато рисперидон се приема едновременно с лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с плазмените протеини, не се наблюдава клинично значимо изместване на който и да е от лекарствените продукти от плазмените протеини. Когато се използва едновременно лечение, трябва да се направи справка със съответната инструкция за информация относно метаболитния път и евентуалната нужда от адаптиране на дозата.

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

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни. Не е известно дали тези резултати са приложими и при деца.

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

Примери

Примери на лекарствени продукти, които биха могли евентуално да взаимодействат или за които се знае, че не взаимодействат с рисперидон, са изброени по-долу:

Въздействие на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на рисперидон

Антибиотици

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

Антихолинестерази



- Донепезил и галантамин, два мощни индуктора на CYP3A4 и P-gr, не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и върху активната антипсихотична фракция.

Антиепилептици

- Карbamазепин, мощен индуктор на CYP3A4 и P-gr, понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Подобни ефекти могат да се наблюдават и при фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробните ензими CYP3A4 и P-глюкопротеин.
- Топирамат слабо редуцира бионаличността на рисперидон, но не и на активната антипсихотична фракция. Затова е малко вероятно това взаимодействие да е клинично значимо.

Противогъбични

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

Антипсихотици

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

Противовирусни средства

- Протеазни инхибитори: Няма данни от официални проучвания; въпреки това, тъй като ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2D6, ритонавир и стимулираните от ритонавир протеазни инхибитори потенциално увеличават концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

Бета блокери

- Някои бета блокери може да повишат плазмената концентрация на рисперидон, но не и на активната антипсихотична фракция.

Блокери на калциевите канали

- Верапамил, умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-глюкопротеин, повишава плазмените концентрации на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.

Лекарствени продукти за гастро-интестиналния тракт

- H₂-рецепторни антагонисти: Циметидин и ранитидин, два слаби инхибитора на CYP3A4 и CYP2D6, повишават бионаличността на рисперидон, но само ограничено тази на активната антипсихотична фракция

SSRI и трициклични антидепресанти

- Флуоксетин, мощен инхибитор на CYP 2D6, повишава плазмените концентрации на рисперидон, но в по-малка степен на активната антипсихотична фракция.
- Пароксетин, мощен инхибитор на CYP 2D6, повишава плазмените концентрации на рисперидон, но в дози до 20 mg/ден, в по-малка степен активната антипсихотична фракция. Въпреки това, по-високи дози пароксетин могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.
- Трицикличните антидепресанти могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция. Амитриптилин не оказва ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и не на активната антипсихотична фракция.



- Сертралин, слаб инхибитор на CYP 2D6, както и флуоксамин, слаб инхибитор на CYP3A4, в ниски дози до 100 mg/ден не се асоциират с клинично значими промени в концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Въпреки това, дози сертралин или флуоксамин над 100 mg/ден, могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

Ефекти на рисперидон върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Антиепилептици

- Рисперидон не показва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на валпроат или топирамат.

Антипсихотици

- Арипипразол, субстрат на CYP2D6 и CYP3A4: таблетките или инжекции рисперидон не са засегнали фармакокинетиката на арипипразол и активния му метаболит дехидроарипипразол.

Дигитални гликозиди

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

Литий

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

Едновременна употреба на рисперидон с фуроземид

- Вижте точка 4.4 относно повишената смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция, които са приемали едновременно фуrozемид.

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 новородено след употреба на рисперидон през последния триместър на бременността.

При новородени, изложени на антипсихотици, включително Рисполукс, 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, трепор, сомнолентност, респираторен дистрес и нарушен 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 е крайно наложително. Ако по време на бременност се налага преустановяване на приема, това не трябва да става изведнъж.

Кърмене

В изследвания на животни е установено, че рисперидон и 9-хидроксирисперидон се излъчват в малки количества в кърмата. Установено е, че рисперидон и 9-хидроксирисперидон се излъчват в малки количества и в човешката кърма. Няма налични данни за нежеланите лекарствени реакции у новородено. Затова трябва да се преценяват ползата от кърменето и потенциалният риск за новородено.

Фертилитет

Както при другите лекарства, които antagonизират D2-допаминовите рецептори, рисперидон



повишила нивата на пролактин. Хиперпролактинемията може да потисне гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH) от хипоталамуса, което води до понижаване на секрецията на гонадотропин от хипофизата. Това, от своя страна, може да потисне репродуктивната функция като наруши гонадалната стероидогенеза при пациентите от женски и мъжки пол.

В неклиничните проучвания не са наблюдавани значими ефекти.

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, седиране/сомнолентност, главоболие и безсъние. Нежеланите реакции, за които изглежда, че са свързани с дозата, включват паркинсонизъм и акатизия.

По-долу са изброени всички нежелани лекарствени реакции, съобщени в клиничните и постмаркетинговите проучвания при употреба на рисперидон, като категориите по честота са изчислени на база клиничните изпитвания.

Използвана е следната терминология и честоти:
много чести ($\geq 1/10$), чести ($>1/100$ до $<1/10$), нечести ($>1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$) и много редки ($<1/10\,000$).

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

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция				
	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфекции		пневмония, бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, синуит, инфекции на пикочните пътища, инфекции на ухото, грип	инфекции на респираторните пътища, цистит, инфекции на окото, тонзилит, онихомикоза, целулит, локализирани инфекции, вирусни инфекции, акаро-дерматит;	хроничен среден отит, инфекция	
Нарушения на кръвта и лимфната система			неутропения, понижен брой левкоцити, тромбоцитопения, анемия, понижен хематокрит, повышен брой еозинофили	агранулоцитоза ^a , гранулоцитопения	
Нарушения			свръхчувствител	* РЕГИСТРИРАНО В АГЕНЦИЯТА НА БЪЛГАРИЯ	

на имунията система			ност	чна реакция ^b ,	
Нарушения на ендокринната система:		хиперпролактинемия ^a		неправилна секреция на антидиуретичен хормон; глюкоза в урината	
Нарушения на метаболизма и храненето		повишаване на теглото, повишен апетит, понижен апетит	захарен диабет ^b , хипергликемия, полидиспия, понижаване на теглото, анорексия, повищено ниво на холестерол в кръвта	водна интоксикация ^b , хипогликемия, хиперинсулинемия ^b , повишени триглицериди в кръвта	диабет на кетоацидоза
Психични нарушения	безсъние ^c	нарушения на съня, възбуда, депресия, тревожност	мания, състояние на обърканост, намалено либидо, апатия, нервност, кошмари	невъзприемчивост, аноргазмия	
Нарушения на нервната система	седиране/сомнолентност, паркинсонизъм ^c , главоболие	акатизия ^c , дистония ^c замаяност, дискинезия ^c , трепор ^b ,	тардивна дискинезия, церебрална исхемия, мозъчно-съдов инцидент, липса на реакция при стимулиране, загуба на съзнание, намалено ниво на съзнание, гърч ^c , синкоп, преходен ишемичен удар, хиперсомния, нарушение на говора, психомоторна хиперактивност, нарушено равновесие, нарушена координация, постурален световъртеж, нарушение на вниманието, дизартрия,	невролептичен малигнен синдром, мозъчно-съдово нарушение, диабетна кома, нарушения на движението, титубация (трепор) на главата	



			дисгеузия, хипоестезия, парестезия		
Нарушения на очите		замъглено зрение, конюнктивит	фотофобия, сухота на очите, повищено слъзоотделение, очна хиперемия, секреция от очите, оток на окото	глаукома, нарушено движение на очите, въртеливи движения на очите, образуване на коричка по краищата на клепачите, флопи-ирис синдром (интраопера тивен) ^в , намалена зрителна острота	
Нарушения на ухoto и лабиринта			вертиго, тинитус, болка в ушите		
Сърдечни нарушения		тахикардия	предсърдно мъждене, атриовентрикула рен блок, проводни нарушения, удължен QT интервал в електрокардиогр амата, брадикардия, патологични находки в електрокардиогр амата, бедрен блок, синусова аритмия, палпитации		
Съдови нарушения		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване	белодробна емболия, венозен тромбоембо лизъм, включително о случаи на дълбока венозна тромбоза или сънливост на сънната	
Респираторни , гръден и		диспнея, фаринго-	аспирационна пневмония,		



медиастинали и нарушения		ларингеална болка, кашлица, епистаксис, носна конгестия	белодробна конгестия, конгестия на дихателните пътища, респираторни нарушения, хрипове, свирене в гърдите, дисфония, кихане	апнея, хипервентилация	
Стомашно-чревни нарушения		коремна болка, дискомфорт в корема, повръщане, гадене, запек, диария, диспепсия, сухота в устата, зъбобол	инконтиненция на фекалиите, фекалом, гастро-ентерит, дисфагия, метеоризъм	панкреатит, чревна обструкция, оток на езика, оток на устните, хейлит	илеус
Хепатобилиарни нарушения			повишение на трансаминазите, повишение на гама-глутамилтрансферазата, повишение на чернодробните ензими	жълтеница	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, еритем	ангиоедем, уртикария, пруритус, алопеция, хиперкератоза, екзема, суха кожа, обезцветяване на кожата, акне, себореен дерматит, кожни нарушения, кожни лезии	лекарствен обрив, пърхот	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулни спазми, мускулно-скелетни болки, болки в крайниците, болки в гърба, артralгия	повишение на креатин фосфокиназата в кръвта, неправилна позиция на тялото, скованост на ставите, подуване на ставите,	рабдомиолиза	



			мускулна слабост, миалгия, болка във врата, мускулно-скелетна болка в гръденя кош		
Нарушения на бъбреците и никочните пътища		инконтиненция на урината, енуреза	полакиурия, задържане на урината, дизурия.		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				синдром на отнемане при новороденото ^b	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			еректилна дисфункция, нарушения в еякуляцията, аменорея, менструални нарушения ^b , гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, вагинална секреция	приапизъм ^b , отложено начало на менструалния цикъл, препълване на гърдите с мляко,	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		периферен едем ^c , пирексия, болка в гърдите, астения, умора, болка	лицев едем, студени тръпки, повищена температура, нарушена походка, жажда, дискомфорт в гръденя кош, неразположение, абнормни усещания, летаргичност, грипоподобно заболяване, дискомфорт	хипотермия, понижена температура, студени крайници, генерализиран оток, синдром на отнемане, индурация ^b	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		падане	болка по време на интервенции		

^{a)} в някои случаи хиперпролактинемията може да доведе до гинекомастия, менструални проблеми



нарушения, аменорея, липса на овулация, галакторея, фертилни нарушения, намалено либидо, еректилна дисфункция.

⁶⁾ В плацеbo-контролирани изпитвания захарен диабет е съобщаван при 0,18% от лекуваните с рисперидон участници в сравнение с честота от 0,11 % в групата с плацеbo. Общата честота от всички клинични изпитвания е 0,43% при всички участници, лекувани с рисперидон.

⁸⁾ Не са наблюдавани в клинични проучвания с рисперидон, а при постмаркетингова употреба на рисперидон.

¹⁾ Може да възникнат екстрапирамидни нарушения: **паркинсонизъм** (хиперсаливация, мускулно-скелетна скованост, паркинсонизъм, изтичане на слюнка от устата, синдром на зъбчатото колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно изражение на лицето, мускулна скованост, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка, нарушен глабеларен рефлекс, паркинсонов трепор в покой), **акатизия** (акатизия, беспокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), трепор, **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. **Трепорът** включва: трепор и паркинсонов трепор в покой. Трябва да се отбележи, че са включени по-широк спектър от симптоми, които не е задължително да са с екстрапирамиден произход. **Инсомнията** включва: начална инсомния, нощно събуждане. **Гърчовете** включват: тонично-клоничен гърч. **Менструалните нарушения** включват: нередовен менструален цикъл, олигоменорея. **Отокът** включва: генерализиран оток, периферен оток, тестоват оток.

Нежелани реакции с лекарства, съдържащи палиперидон

Палиперидон е активният метаболит на рисперидон, поради което профилите на нежелани реакции на тези съединения (в т.ч. и за таблетната и инжекционната форми) са свързани. В допълнение към горепосочените нежелани реакции, следните нежелани реакции са наблюдавани при употреба на продукти с палиперидон и може да се очакват и при рисперидон.

Сърдечни нарушения: синдром на постурална ортостатична тахикардия

Ефекти, характерни за целия клас лекарствени продукти

Както и при други антипсихотици, през постмаркетинговия период са съобщавани много редки случаи на удължаване на QT интервала при приложение на рисперидон. Останалите сърдечно-съдови ефекти, свързани с този клас антипсихотици, които удължават QT интервала, включват камерна аритмия, камерно мъждене, камерна тахикардия, внезапна смърт, сърден арест и *torsades de pointes*.

Венозен тромбоемболизъм

Случаи на венозен тромбоемболизъм, в т.ч. белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза, са съобщавани при употреба на антипсихотични лекарства (с неизвестна честота).

Наддаване на тегло

Процентите на приемалите рисперидон и плацеbo възрастни пациенти с шизофрения, отговарящи на критерия за наддаване на тегло с $\geq 7\%$, са сравнени в обобщение на **наддаване на тегло** в палиперидон и плацеbo. В обобщение от палиперидон и плацеbo са включени 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остра мания. Съществените различия са в честотата 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 юноши с поведенческо и с други дизруптивни разстройства при дългосрочни проучвания теглото се повишава със средно 7,3 kg след 12 месеца на лечение. Очакваното наддаване на тегло при деца в норма между 5 – 12-годишна възраст е 3 до 5 kg годишно. При 12 - 16-годишните това темпо на наддаване се задържа при момичетата, докато при момчетата е приблизително 5 kg годишно.

Допълнителна информация за специални популации

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

Пациенти в старческа възраст с деменция

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

Педиатрична популация

Като цяло се очаква типът на нежеланите реакции при деца да бъде сходен с наблюдавания при възрастните.

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: съниливост/седиране, умора, главоболие, повышен апетит, повръщане, инфекция на горните дихателни пътища, носна конгестия, коремна болка, замаяност, кашлица, пирексия, трепор, диария и енуреза.

Не е достатъчно проучен ефектът на продължителното лечение с рисперидон върху половото съзряване и ръста (вж. „Педиатрична популация“ в точка 4.4.)

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 към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-общо, симптомите, които са съобщавани са били резултат на усиливане на познати фармакологични ефекти на рисперидон. Те включват съниливост и седиране, тахикардия и хипотония и екстрапирамидна симптоматика. Съобщено е 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.

В случай на остро предозиране трябва да се обмисли възможността за комбинирано предозиране на повече от едно лекарство.

Лечение

Дихателните пътища трябва да се поддържат свободни и да се осигури достъп до кислород и адекватна вентилация. Може да се направи стомашен лаваж (след като пациентът е в безсъзнание), да се даде активен въглен и лаксатив, също като пациентът 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 кръвообращението трябва да се овладяват с подходящите мерки, като венозна инфузия и/или симпатомиметични средства. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се обмисли прилагането на антихолинергични лекарствени продукти. Препоръчително е внимателното наблюдение да продължи до пълното възстановяване на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици

ATC код: N05AX08

Механизъм на действие

Рисперидон е селективенmonoаминергиченантагонистсуникални свойства. Рисперидон проявява голям афинитет към серотонергичните 5-HT₂- и допаминергичните D₂-рецептори. Рисперидон се свързва също с алфа₁-адренорецепторите и по-слабо с хистаминергичните H₁-рецептори и алфа₂-адренергичните рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Въпреки че рисперидон е мощен D₂ 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. Балансираният 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 randomизирани да приемат рисперидон 2 до 8 mg дневно или халоперидол за 1 до 2 години и са наблюдавани за появя 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 прилизително 820 пациента с биполярно разстройство I.



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, при 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*.

Перsistираща 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 старческа 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 старческа възраст с деменция (измерено по скалата *BEHAVE-AD* за определяне на поведенческата патология при болестта на Алцхаймер и по скалата *CMAI* 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 седиращите 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 дължата седмица по подскалата за проблемно поведение на Формуляра за оценка на детското поведение (*N-CBDF*).

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 метаболизатори бързо конвертират рисперидон в 9-хидроксирисперидон, докато бавните CYP2D6 метаболизатори го конвертират много по-бавно. Въпреки че при екстензивните метаболизатори се наблюдават по-ниски концентрации на рисперидон и по-високи на 9-хидроксирисперидон в сравнение с бавните метаболизатори, 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 метаболизатори на CYP2D6.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилирането. *In vitro* изследвания в човешки чернодробни микрозоми показват, че рисперидон в клинично значима концентрация не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболизирани 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 ескретира 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 старческа възраст, пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност

Проучване на еднократната доза е показвало 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 старческа 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 пълхове 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 пълхове и зайци.

При пълхове са наблюдавани негативни ефекти върху поведението при чифтосване и върху теглото на новородените и преживяемостта на поколението. При пълхове интраутеринната експозиция на рисперидон е свързана с когнитивен дифицит 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 пълхове и мишки са наблюдавани зачестяване на аденомите на хипофизата (при мишки), аденои на ендокринния панкреас (при пълхове) и аденои 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

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

Обвивка

Рисполукс 1 mg, 2 mg и 3 mg:
Хипромелоза (E464),
Титанов диоксид (E171),
Макрогол (400)
Железен оксид червен (E172) при (Рисполукс 2 mg)
Хинолиново жълто алюминиев лак (E104) (при Рисполукс 3 mg)

Рисполукс 4 mg:

Хидроксипропил целулоза (E463),
Хипромелоза (E464),
Титанов диоксид (E171),



Железен оксид червен (Е172),
Железен оксид черен (Е172).

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

Рисполукс 1 mg и 2 mg:

Блистери PVC/PE/PVDC/алуминий или контейнери HDPE с полипропиленова капачка на винт.
Опаковки с 20, 30, 50, 60 и 100 таблетки

Рисполукс 3 mg и 4 mg:

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

Първо РУ: 29/12/2006
Подновяване на РУ: 12/01/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2018

