

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РИСАР 1 mg филмирани таблетки
RISSAR 1 mg film-coated tablets

РИСАР 2 mg филмирани таблетки
RISSAR 2 mg film-coated tablets

РИСАР 3 mg филмирани таблетки
RISSAR 3 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20070079/80/81
Разрешение №	63312-У / 17-08-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg рisperидон (*risperidone*).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg рisperидон (*risperidone*).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лактоза монохидрат и (E110) сънсет жълто FCF.

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

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

* Филмирана таблетка

РИСАР 1 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

РИСАР 2 mg филмирани таблетки

Жълто-оранжеви, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

РИСАР 3 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ



4.1 Терапевтични показания

Рисперидон е показан за:

- лечение на шизофрения.
- лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно разстройство.
- краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, които са нечувствителни към нефармакологичните подходи и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.
- краткосрочно симптоматично лечение (до 6 седмици) на персистираща поведенческа агресия при деца на възраст над 5 години и при интелектуално неразвити или с умствена изостаналост юноши, диагностицирани съгласно критериите DSM-IV, при които тежестта на агресивното или друго деструктивно поведение изисква фармакологично лечение. Фармакологичното лечение трябва да бъде неразделна част от по-широка програма за лечение, включваща психо-социална и образователна интервенция. Това е препоръчително, ако рисперидон се предписва от специалист по детска неврология, детско-юношески психиатър или от лекари, добре запознати с лечението на поведенческо разстройство при деца и юноши.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Шизофрения

Възрастни

Рисар може да се дава орално веднъж или два пъти дневно.

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

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

Хора в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Рисар не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години с шизофрения, поради съображения за ефикасност.

Манийни епизоди при биполярни разстройства

Възрастни

Рисар трябва да се дава веднъж дневно, като се започне с 2 mg рисперидон. Коригиране на дозата, ако



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

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

Хора в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години с биполярна мания, поради съображения за ефикасност.

Персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер

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

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

Поведенчески разстройства

Деца и юноши от 5 до 18-годишна възраст

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

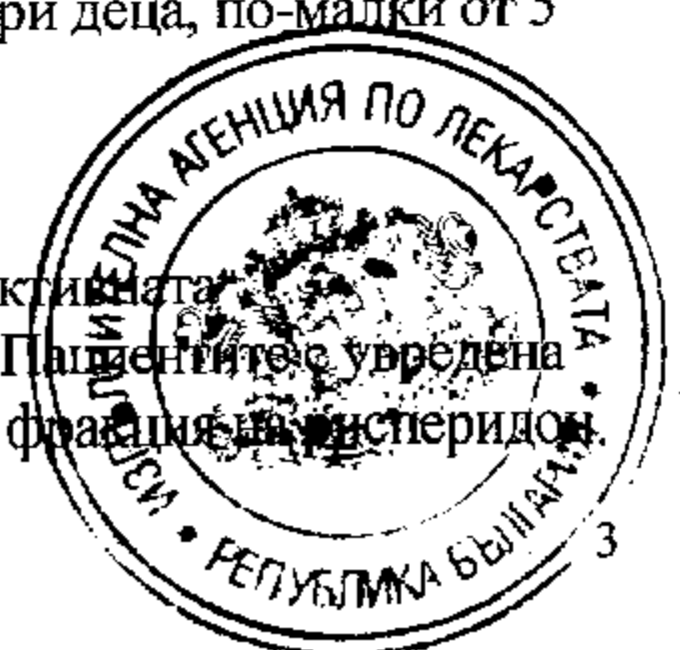
При пациенти с тегло < 50 kg, се препоръчва начална доза от 0,25 mg веднъж дневно. Тази доза може индивидуално да се коригира с увеличение на дозата с 0,25 mg веднъж дневно, но не по-често от през ден, ако е необходимо. Оптималната доза за повечето пациенти е 0,5 mg веднъж дневно. Все пак някои пациенти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

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

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

Увреждане на бъбреците и черния дроб

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



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

Рисар трябва да се прилага внимателно при тези групи пациенти.

Начин на приложение

Рисар е за перорално приложение. Храната не повлиява абсорбцията на рисперидон.

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

Преминаване от други антипсихотици

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Пациенти в старческа възраст с деменция

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

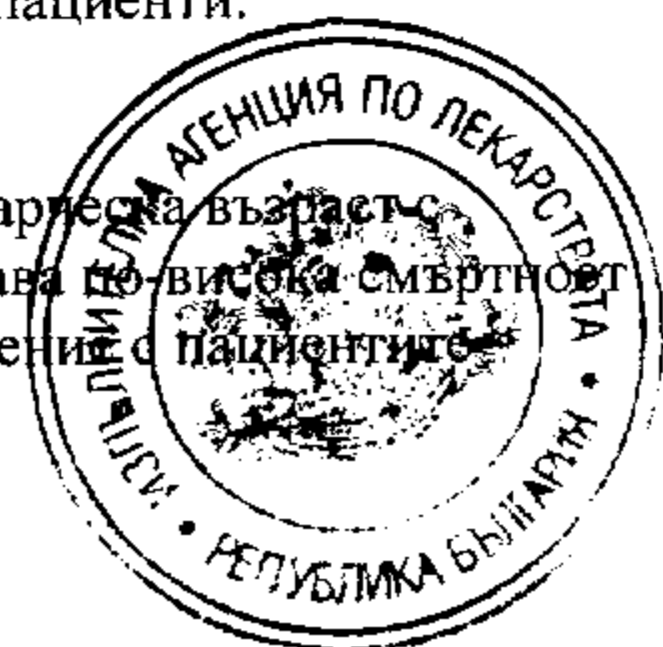
При метаанализ на 17 контролирани проучвания, проведени с атипични антипсихотици, включително и с рисперидон, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с атипични антипсихотици, се наблюдава увеличаване на смъртността в сравнение с групата плацебо. В плацебо контролирани проучвания с перорален рисперидон в тази популация честотата на смъртност е 4,0% за групата, третирана с рисперидон спрямо 3,1% за групата плацебо. Вероятностното отношение (95% интервал на доверителност) е 1,21 (0,7; 2,1). Средната възраст (граница) на починалите пациенти е 86 години (граница 67-100).

Данните от две големи проучвания показват, че възрастни пациенти с деменция, които са лекувани с конвенционалните антипсихотици също са изложени на повишен риск от летален изход в сравнение с тези които не се лекуват. Има достатъчно данни, за да се даде прогноза за степента на риска, а причината за повишения риск не е известна.

Не е съвсем сигурно, дали степента на повишена смъртност при проучванията се дължи на приема на антипсихотичните лекарства или на някои характеристики на самите пациенти.

Едновременно приложение на фуроземид

При плацебо-контролирани проучвания с рисперидон при пациенти в старческа възраст с деменция лекувани едновременно с фуроземид и рисперидон се наблюдава по-висока смъртност (7,3%; средна възраст 89 години, възрастов диапазон 75-97 год.), в сравнение с пациентите



лекувани само с рисперидон (3,1%, средна възраст 84 години, възрастов диапазон 70-96 год.) или само с фуросемид (4,1%; средна възраст 80 години, възрастов диапазон 67-90 год.). Повишена смъртност при пациентите, лекувани едновременно с фуросемид и рисперидон, е наблюдавана в две от четирите клинични проучвания. Едновременното приложение на рисперидон с други диуретици (главно тиазидни диуретици в ниски дози) не се свързва с подобни констатации.

Не е намерен патофизиологичен механизъм и няма последователен модел, който да обясни причината за наблюдаваната смъртност. Въпреки това трябва да се внимава и да се вземат пред вид ползите и рисковете от такава комбинация или съпътстващо лечение с други силни диуретици, преди да се вземе решение за нейното прилагане.

Няма увеличена смъртност при пациентите, които приемат други диуретици като съпътстващо лечение заедно с рисперидон. Независимо от лечението, дехидратацията е рисков фактор за смъртност и трябва внимателно да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

Нежелани мозъчно-съдови реакции (НМСР)

Приблизително 3-кратно повишаване на риска от мозъчно-съдови странични ефекти се наблюдава при плацебо-контролирани проучвания при възрастни пациенти с деменция, лекувани с атипични антипсихотични лекарства. Сборните данни от шест плацебо контролирани проучвания с рисперидон при предимно възрастни пациенти (> 65 години) с деменция показват, че НМСР (тежки и умерено тежки, комбинирани) се наблюдават при 3,3% (33/1009) от пациентите, лекувани с рисперидон и при 1,2% (8/712) от пациентите, лекувани с плацебо. Отношението на вероятността (95% интервал на доверителност) е 2,96 (1,34; 7,50). Механизмът за този повишен риск не е известен. Повишеният риск не е изключен за други антипсихотици или други групи пациенти. Рисперидон трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

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

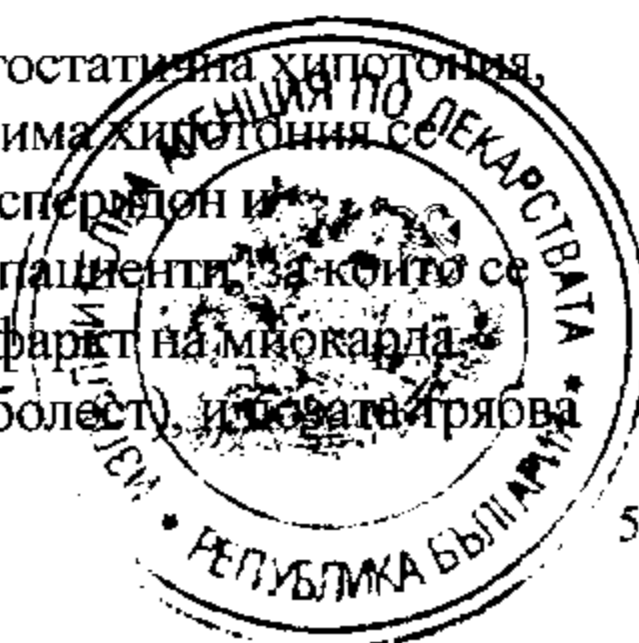
Лекарите трябва да преценят риска и ползата от приложението на рисперидон при пациенти в старческа възраст с деменция, като вземат пред вид прогностичните критерии за инсулт при всеки един пациент. Пациентите или хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за признаци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

Рисперидон трябва да се използва за краткосрочно лечение на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер само като допълнение към нефармакологичните подходи, когато те имат ограничена ефективност или не са ефикасни и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.

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

Ортостатична хипотония

Поради алфа-блокиращото действие на рисперидон е възможна появата на ортостатична хипотония, особено по време на началния период на адаптиране на дозата. Клинично значима хипотония се наблюдава в постмаркетинговия период, при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение. Рисперидон трябва да се прилага внимателно при пациенти, за които се знае, че имат сърдечно-съдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, нарушения на поведението, дехидратация, хиповолемия, или мозъчно-съдова болест). И това трябва



да бъде постепенно адаптирана според препоръките (вж. точка 4.2). Ако се появи хипотония, трябва да се обмисли намаление на дозата.

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

Съобщавани са случаи на левкопения, неутропения и агранулоцитоза при антипсихотични средства, рисперидон. Агранулоцитоза е съобщавана много рядко (<1/10 000 пациента) в постмаркетинговото наблюдение.

Пациенти с анамнеза на клинично значим нисък брой на белите кръвни клетки или лекарствено индуцирана левкопения/неутропения трябва да се наблюдават внимателно в първите няколко месеца на лечението и винаги трябва да се има предвид преустановяване на приема на рисперидон при появата на първите признаци на клинично значимо понижаване на белите кръвни клетки и отсъствие на други причиняващи подобно състояние фактори.

Пациенти с клинично значима неутропения трябва внимателно да се следят за повишена температура, треска или други симптоми на инфекция и да бъдат третирани подходящо при появата на подобни симптоми.

Пациенти с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите <1x10⁹L) трябва да преустановят приема на рисперидон и броят на белите им кръвни клетки да се следи до възстановяване на нормалните стойности.

Тардивна дискинезия/Екстрапирамидни симптоми (ТД/ЕПС)

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

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 на двете лекарства. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата на стимулиращото лечение (вж. точка 4.5).

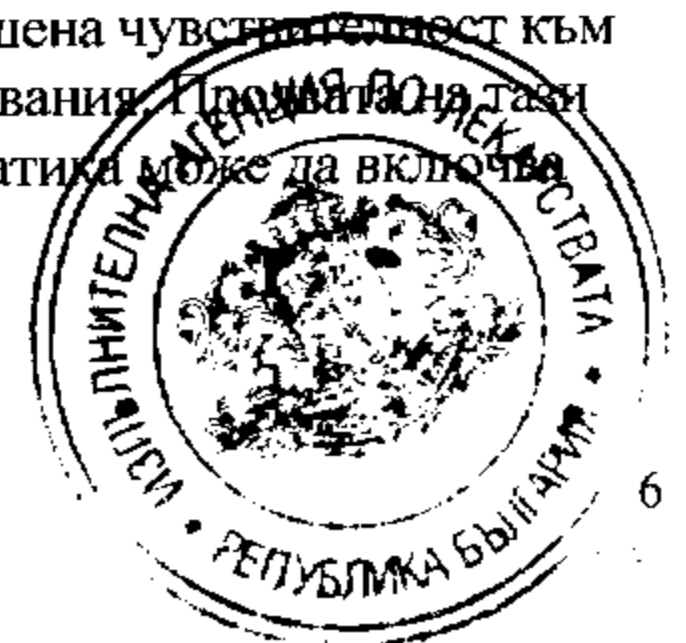
Невролептичен малигнен синдром (НМС)

При лечение с невролептици е наблюдаван невролептичен малигнен синдром, характеризиращ се с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на вегетативната нервна система, променено съзнание, и повишени нива на креатинфосфокиназа. Като допълнителни признаци може да се появят миоглобинурия (рабдомиолиза) и акутна бъбречна недостатъчност. При поява на такова състояние лечението с антипсихотични средства, вкл. рисперидон, трябва да прекъсне.

Паркинсонова болест и деменция с телца на Lewy

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

Хипергликемия и захарен диабет



За хипергликемия, захарен диабет и обостряне на съществуващ диабет се съобщава в много редки случаи по време на лечението с рисперидон. В някои случаи се наблюдава повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Връзка с кетоацидоза е съобщавана много рядко и рядко с диабетна кома. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение на пациенти в съответствие с антипсихотичните указания. Пациентите лекувани с атипични антипсихотични средства, включително и рисперидон трябва да се наблюдават заради симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия или слабост) и пациентите със захарен диабет трябва да се наблюдават редовно заради влошаване на контрола на глюкозата.

Повишено тегло

Значително повишаване на телесното тегло се наблюдава при употребата на рисперидон. Затова, телесното тегло трябва редовно да се следи.

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 (напр. гинекомастия, менструални нарушения, ановулация, нарушения на фертилитета, намалено либидо, еректилна дисфункция и галакторея).

Проучвания с тъканни култури показват, че растежът на клетки при тумор на гърдата при човека може би се стимулира от пролактин. Въпреки че клиничните и епидемиологичните проучвания досега не е демонстрирана ясна връзка с приложението на антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при пациенти с подобна минала анамнеза. Рисперидон трябва да се прилага внимателно при пациенти с предшестваща хиперпролактинемия и при пациенти с вероятност за пролактин-зависими тумори.

Удължаване на QT- интервала

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

Припадъци

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

Приапизъм

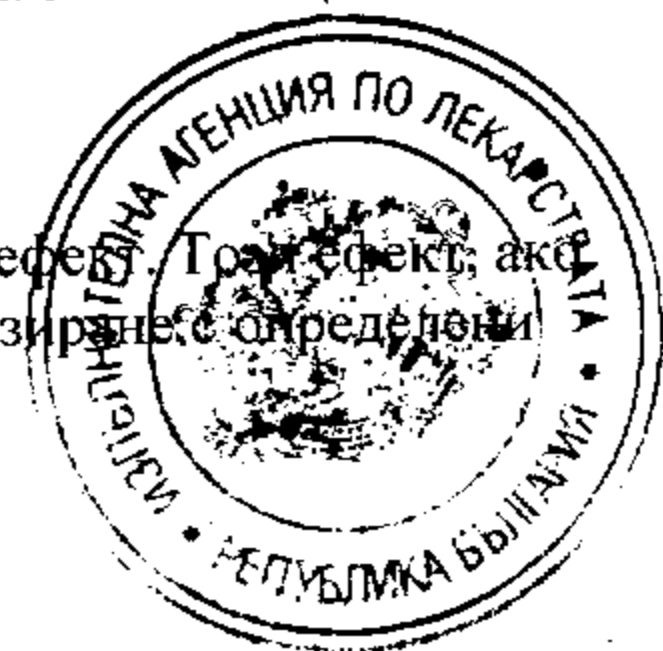
По време на лечението с Рисперидон може да се получи приапизъм поради неговия блокиращ ефект върху алфа-адренергичните рецептори.

Регулиране на телесната температура

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

Антиеметичен ефект

В предклинични проучвания с рисперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Този ефект, ако възникне при хора, може да маскира признаците и симптомите на предозироване, ако не е определен.



лекарства или на състояния като чревна непроходимост, синдром на Reye и мозъчен тумор.

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

Пациентите с бъбречна недостатъчност са с понижена възможност да елиминират активната антипсихотична фракция в сравнение с тези с нормална бъбречна функция. При пациентите с увредена чернодробна функция се наблюдава повишение на плазмената концентрация на свободната фракция на рисперидон (вижте точка 4.2).

Венозен тромбоемболизъм

Съобщени са случаи на венозен тромбоемболизъм при лечението с антипсихотични лекарства. Тъй като, пациентите приемащи антипсихотици са предразположени към рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, всичките възможни рискови фактори за венозен тромбоемболизъм трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с рисперидон и да се предприемат съответни превантивни мерки.

Интраоперативен синдром на малката зеница (Floppy Iris синдром)

По време на операция за катаракта при пациенти, третирани с лекарства с антагонистичен алфа1а-адренергичен ефект, включително и с рисперидон (вижте точка 4.8), наблюдавана е поява на интраоперативен синдром на малката зеница (Floppy Iris синдром).

Интраоперативният синдром на малката зеница (Floppy Iris синдром) може да повиши риска от очни усложнения по време или след операцията. Миналата или настояща употреба на лекарства с антагонистичен алфа1а-адренергичен ефект трябва да бъде известна за хирурга-офталмолог още преди операцията. Потенциалната полза от прекъсване на алфа1-блокиращата терапия преди операция на катаракта не е установена и трябва да се прецени спрямо риска при прекъсване на антипсихотичното лечение.

Педиатрична популация

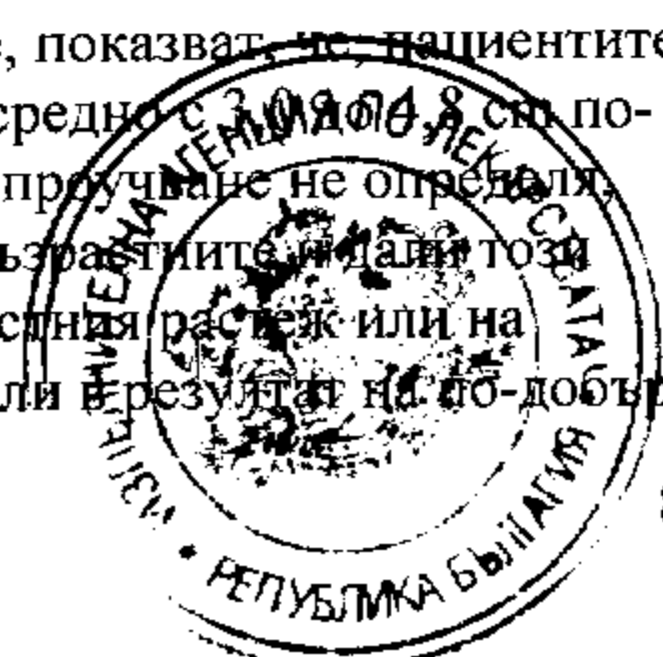
Преди изписване на рисперидон на деца или юноши с поведенчески разстройства трябва цялостно оценяване за физикални и социални причини на агресивното поведение като например причиняване на болка или непоходящи изисквания към заобикалящата ги среда.

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

Рисперидон се свързва със средно увеличение на телесното тегло и индекса на телесната маса (ИТМ). Промените в ръста при дългосрочни екстензивни отворени проучвания са в рамките на нормата, очаквана за възрастта. Ефектите върху половото съзряване и ръста при дългосрочно лечение с рисперидон не са адекватно проучени.

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

Резултатите от едно малко пост-маркетингово, обсервационно проучване, показват, че пациентите на възраст от 8-16 години, подложени на лечение с рисперидон, са били средно с 3.0-4.8 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, или 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 редовно трябва да се следи за екстрапирамидна симптоматика и други двигателни нарушения.

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

Рисар съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Рисар 2 mg филмирани таблетки съдържат оцветител (E110) който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамично-свързани взаимодействия

Лекарствени продукти известни с удължаването на QT интервала

Както с други антипсихотици, внимателно се обмисля изписване на рисперидон с други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала, напр. клас 1a антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропafenон, амиодарон, соталол), трициклични антидепресанти (напр. amitriptилин), тетрациклични антидепресанти (напр. мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои антималярийни лекарства (напр. квинихин и мефлокин), и с лекарства, които причиняват електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия) или брадикардия, или такива, които инхибират чернодробния метаболизъм на рисперидон. Този списък е примерен, а не изчерпателен.

Централно-действащи лекарствени продукти и алкохол

Рисперидон трябва да се употребява с повишено внимание при комбинация с други централнодействащи вещества, особено включващи алкохол, опиати, антихистаминови и бензодиазепини поради повишеният риск от седиране.

Леводопа и допамин агонисти

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

Лекарствени продукти с хипотензивен ефект

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

Палиперидон

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

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 P-глюкопротеин (P-gp). Вещества, които въздействат върху активността на CYP2D6, както и такива, които мощно инхибират или индуцират активността на A4 и/или P-gp, могат да повлияят фармакокинетиката на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

Мощни инхибитори на CYP2D6

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

CYP3A4 и/или P-gp инхибитори

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

Индуктори на CYP3A4 и/или P-gp

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

Когато лечението с карбамазепин или с друг индуктор CYP3A4 и/или P-gp започва или се преустановява, лекарят трябва да преоцени 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 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 информацията относно метаболитния път и евентуалната нужда от адаптиране на дозата.

Психостимуланти

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни пациенти. Не е известно дали тези резултати са приложими при деца.

Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) 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, мощен индуктор на CYP3A4 P-gp, понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция.

Антихолинестерази:

- Донезепил и галантамин, и двата CYP2D6 и CYP3A4 субстрата, не показват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и върху активната антипсихотична фракция.

Антиепилептици:

- Карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4 и P-gp, 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-gp, 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-gp, 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 CYP2D6 и CYP3A4, повишават бионалочността на рисперидон, но само гранично тази на активната антипсихотична фракция.

SSRIs и трициклични антидепресанти:

- Флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, повишава плазмените концентрации на рисперидон, но в по-малка степен на активната антипсихотична фракция.
- Пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, 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 или на активната антипсихотична фракция.
- Сертралин, слаб инхибитор на CYP2D6, както и флувоксамин, слаб инхибитор на CYP3A4, в ниски дози до 100 mg/ден не се асоцират с клинично значими промени в концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Въпреки това, дози сертралин или флувоксамин 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 дихидроарипипразол.

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 фуросемид

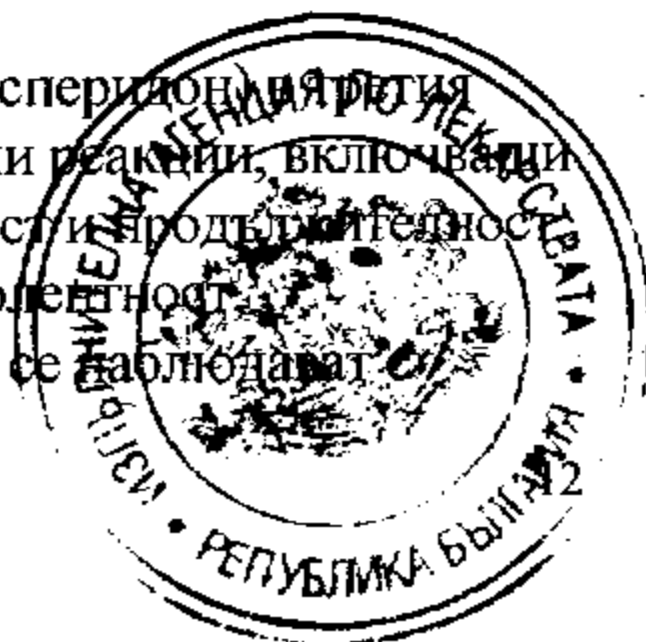
- Вижте точка 4.4 относно повишената смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция, които са приемали едновременно фуросемид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на рисперидон при бременни жени. Съгласно постмаркетингови данни обратима екстрапирамидна симптоматика при новородени е наблюдавана след употреба на рисперидон по време на последното тримесечие на бременността. Затова новородените трябва да се контролират внимателно. Рисперидон не е тератогенен при проучвания с животни, но са наблюдавани други видове токсичност върху репродуктивната система (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

При новородените, които са били изложени на антипсихотици (включително рисперидон) в пърия триместър на бременността, съществува риск от проява на нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни и/или абстинентни симптоми, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Съобщава се за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомноленция, респираторен дистрес и нарушено хранене. Затова такива новородени трябва да се наблюдават



повишено внимание.

Следователно, Рисар не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако е необходимо да бъде спряно по време на бременността, това не трябва да става изведнъж.

Кърмене

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

Фертилитет

Както и при другите лекарства, които са антагонисти на D2 допаминовите рецептори, рисперидон повишава нивото на пролактин. Хиперпролактинемията може да потисне хипоталамусния гонадотропин освобождаващ хормон, което в резултат да доведе до намалена гонадотропинова секреция от хипофизата. Това, от своя страна, може да инхибира репродуктивната функция, нарушавайки гонадната стероидогенеза както при мъже, така и при жени.

В неклинични проучвания подобни ефекти не са наблюдавани.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, за които е установено, че са дозо-зависими, са паркинсонизъм и акатизия.

По-долу са изброени всички НЛР, за които се съобщава в клиничните проучвания и в постмаркетинговия период на рисперидон, разпределени в категории по честота, определена в клиничните проучвания с рисперидон. Прилагат се следните термини за честотата:

- много чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$),
- много редки ($< 1/10\ 000$),
- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

<u>Системо- органен клас</u>	<u>Нежелана лекарствена реакция</u>			
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
<u>Честота</u>	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>



<u>Инфекции и инфестации</u>		пневмония, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, синусит, инфекция на пикочните пътища, ушна инфекция, грипоподобни симптоми	инфекция на дихателните пътища, цистит, очна инфекция, тонзилит, онихомикоза, локализиран целулит, вирусна инфекция, акародерматит	инфекция		
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			неутропения, намален брой на белите кръвни клетки, тромбоцитопения анемия, понижен хематокрит, повишен брой на еозинофилите	Агранулоцитоза ^с		
<u>Нарушения на имунната система</u>			Свръхчувствителност	Анафилактична реакция ^с		
<u>Нарушения на ендокринната система</u>		Хиперпролактинемия ^а		Нарушена секреция на антидиуретичен хормон, наличие на глюкоза в урината		
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		Надаване на тегло, повишен апетит, намален апетит	Захарен диабет ^б , хипергликемия, полидипсия, загуба на тегло, анорексия, повишен серумен холестерол	Водна интоксикация ^с , хипогликемия, хиперинсулинемия ^с , повишени серумни триглицериди	Диабетна кетоацидоза	
<u>Психични нарушения</u>	безсъние ^д	Нарушения на съня, възбуда, депресия, тревожност	Мания, състояние на обърканост, намалено либидо, раздразнителност, нощни кошмари	Сомнамбулизъм, хранителни разстройства, свързани със съня, притъпен афект,		



				аноргазмия		
<u>Нарушения на нервната система</u>	седация/ сомно-лентност, паркинсонизъм ^d , главоболие	акатизия ^d , дистония ^d , замаяност, дискинезия ^d , тремор	Тардивна дискинезия, церебрална ишемия, липса на отговор при стимулация, загуба на съзнание, намалено съзнание, конвулсии ^d , синкопи, психомоторна хиперактивност, нарушение на равновесието, нарушение в координацията, замаяност, нарушение на вниманието, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	Малигнен невролепти- чен синдром, мозъчно съдово нарушение, диабетна кома, постоянно движение на главата		
<u>Нарушения на очите</u>		Замъглено зрение, конюнктивит	фотофобия, сухо око, повишено сълъзене, хиперемия на очите	глаукома, нарушение на очните движения, въртене на очите, образуване на корички по клепачния ръб, синдром на тясната зеница (floppy iris синдром) (интра- оперативно) ^e		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>			вертиго, шум в ушите, болка в ушите			
<u>Сърдечни нарушения</u>		тахикардия	Предсърдна фибрилация, атрио- вентрикуларен блок, проводно нарушение, удължен QT	Синусова аритмия		



			интервал, брадикардия, абнормена ЕКГ, палпитации			
<u>Съдови нарушения</u>		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето	Белодробна емболия, венозна тромбоза		
<u>Респираторни, гърдни и медиастинални и нарушения</u>		диспнея, фаринго- ларингеална болка, кашлица, епистаксис, назална конгестия	Аспирационна пневмония, пулмонална конгестия, конгестия на респираторния тракт, хрипове, хриптящо дишане, дисфония, респираторни нарушения	Синдром на сънната апнея, хипервенти- лация		
<u>Стомашно- чревни смущения</u>		Коремна болка, дискомфорт в коремната област, повръщане, гадене, запек, диария, диспепсия, сухост в устата, зъбобол	Фекална инконтиненция, фекалома, гастроентерит, дисфагия, флатуленция	панкреатит, чревна обструкция, подуване на езика, хейлит	Илеус	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив, еритема	уртикария, пруритус, алопеция, хиперкератоза, екзема, суха кожа, обезцветяване, акне, себореен дерматит, кожни нарушения, кожни лезии	Лекраствен обрив, пърхут	Ангио- едем	Синдром на Stevens- Johnson / токсична епидермална некролиза
<u>Нарушения на мускуло- скелетната система и съединителнат а тъкан</u>		Мускулни спазми, мускуло- скелетна болка, болки в гърба,	Повишена креатин- фосфокиназа в кръвта, неестествена поза, ставна	рабдомиолиза		



		артралгия	скованост, подуване на ставите, мускулна слабост, болка във врата			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урина	полакиурия, уринарна ретенция, дизурия			
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				Синдром на отнемане на лекарството у новороденото ^с		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, нарушения в еякулацията, аменорея, менструални нарушения ^d , гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, вагинално течение	приапизъм ^с , закъснение на менструацията уголемяване на гърдите, секрет от гърдите		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		едем ^d , пирексия, гърдна болка, астения, умора, болка	Оток на лицето, втрисания, повишена телесна температура, нарушения в походката, жажда, дискомфорт в гърдната област, общо неразположение	хипотермия, понижена телесна температура, студени крайници, синдром на отнемане на лекарството, индурация ^с		
Хепатобилиарни нарушения			Повишени трансаминази, повишена гамаглутамил- трансаминаза, повишени чернодробни	жълтеница		



			ензими			
Наранявания, отравяния и усложнения		Падане	Болка при манипулация			

^a Хиперпролактинемия в някои случаи води до гинекомастия, нарушения на менструацията, аменорея, липса на овулация, галакторея, фертилни нарушения, намалено либидо, еректилна дисфункция.

^b При плацебо контролирани проучвания, докладва се за захарен диабет при 0,18% при пациентите приемащи рисперидон, а при плацебо групата 0,11%. Общата честота при всички проучвания на пациентите приемащи рисперидон е 0,43%.

^c Не е наблюдавано в клиничните проучвания с рисперидон, но е съобщено в постмаркетинговото наблюдение на рисперидон.

^d Могат да възникнат екстрапирамидни нарушения: **Паркинсонизъм** (хиперсаливация, мускулоскелетна скованост, паркинсонизъм, слюнотечение, ригидност с феномена на зъбчатото колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулна скованост, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, характерна „паркинсонова“ походка и абнормен рефлекс на глабелата (паркинсонов тремор в покой), **акатизия** (акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), тремор, **дискинезия**, (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония. **Дистонията** включва дистония, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, контрактура на мускулите, блефароспазъм, окулогирия, парализа на езика, лицеви спазми, ларингоспазъм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плеврототонус, спазъм на езика и тризмус. Трябва да се отбележи, че са включени широк спектър симптоми, които не е задължително да са с екстрапирамиден произход. **Инсомнията** включва: инициална инсомния (трудност при заспиване), междинна инсомния; **Гърчовете** включват: гран мал; **Менструалните нарушения** включват: нередовна менструация, олигоменорея; **Едемът** включва: генерализиран едем, периферен оток, подкожен едем.

Нежелани лекарствени реакции, отбелязани при формулите с палиперидон

Палиперидон е активният метаболит на рисперидон и затова профилът на нежеланите лекарствени реакции на тези съединения (както пероралните, така и инжекционните формули) са съпоставими едни с други. В допълнение към горните нежелани лекарствени реакции са съобщени следните реакции при употребата на палиперидонови продукти и може да се очаква да се появят и при рисперидон.

Сърдечни нарушения: синдром на постуралната ортостатична тахикардия.

Ефекти на класа

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

Венозен тромбоемболизъм

Съобщава се за случаи на венозен тромбоемболизъм, включително случаи на белодробен тромбоемболизъм, дълбока венозна тромбоза, при лечението с антипсихотични лекарства (с неизвестна честота).

Надаване на тегло

Относителният дял на приемалите рисперидон и на третираните с плацебо възрастни пациенти



шизофрения, отговарящи на критерия за повишаване на телесната маса с $\geq 7\%$ е сравнен в сборни 6 до 8 седмични плацебо контролирани клинични проучвания, разкривайки статистически значима по-голяма честота на наддаване на тегло при рисперидон (18%) в сравнение с групата плацебо (9%). При събирателни плацебо контролирани 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остър маниен епизод честотата на наддаване на тегло с $\geq 7\%$ като краен пункт е подобна в групите, приемащи рисперидон (2,5%) и плацебо (2,4%) и е леко повишена в активно-контролираната група (3,5%).

В популация на деца и подрастващи с поведенчески и други променящи поведението нарушения в продължителни по време проучвания е наблюдавано повишение на телесната маса със средно 7,3 kg след 12 месечно лечение. Очакваното наддаване на тегло за здрави деца на възраст между 5 и 12 години е 3 до 5 kg годишно. За възрастта от 12 до 16 години тази скорост на наддаване на тегло с 3 до 5 kg годишно се запазва при момчетата, докато момчетата наддават с приблизително с 5 kg годишно.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

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

Пациенти в старческа възраст с деменция

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

Педиатрична популация

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции с честота $\geq 5\%$ при деца и юноши (на възраст от 5 до 17 години), които се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при клинични проучвания при възрастни: сънливост/седирание, умора, главоболие, повишен апетит, повръщане, инфекции на горните дихателни пътища, назална конгестия, коремна болка, световъртеж, кашлица, температура, тремор, диария и енурезис. Ефектът от продължителното лечение с рисперидон върху половото съзряване и ръста не е достатъчно проучен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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



пароксетин.

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

Лечение

Осигурете и поддържайте проходими дихателните пътища, за да може да има адекватна оксигенация и вентилация. Трябва да се обсъди извършването на стомашен лаваж (след интубирането, ако пациентът е в безсъзнание) и даването на активен въглен заедно със слабители средства само когато лекарството е прието преди по-малко от един час. Трябва да се започне незабавно мониториране на сърдечно-съдовата система и това трябва да включва продължително мониториране на електрокардиограмата, за да се уловят възможните аритмии.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици, АТС код: N05AX08

Механизъм на действие

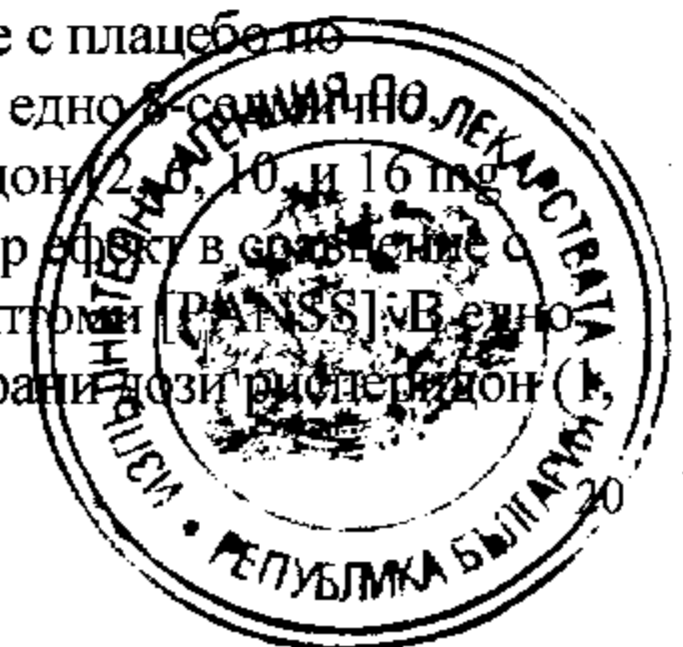
Рисперидон е селективен моноаминергичен антагонист с уникални свойства. Той има висок афинитет към серотонинергичните 5-HT₂ и допаминергичните D₂ рецептори. Рисперидон се свързва и с алфа 1-адренергичните рецептори, и с по-нисък афинитет към H₁-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Въпреки че рисперидон е мощен D₂ антагонист, за което се счита, че подобрява позитивните симптоми при шизофрения, той води до по-слабо потискане на двигателната активност и по-слаба каталепсия, отколкото класическите антипсихотици. Балансираният централен серотонинов и допаминов антагонизъм може да намалят вероятността за поява на екстрапирамидни нежелани реакции и да разширят терапевтичното действие за повлияване на негативните и ефективните симптоми на шизофренията.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност

Шизофрения

Ефективността на рисперидон при краткосрочно лечение на шизофрения е установена в четири проучвания, с продължителност от 4 до 8 седмици, при които са включени 2 500 пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения, определени в DSM-IV. В едно 6-седмично, плацебо контролирано клинично проучване, което включва коригиране на дозата на рисперидон до 10 mg на ден, разделена на 2 приема дневно, рисперидон е с по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на общия сбор от кратката психиатрична скала за оценка [BPRS]. В едно 8-седмично, плацебо контролирано клинично проучване с четири фиксирани дози рисперидон (2, 6, 10, и 16 mg дневно, дадени два пъти дневно), всичките 4 групи на рисперидон са с по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на общия сбор по скалата за позитивни и негативни симптоми [PANSS]. В едно 8-седмично клинично проучване за сравняване на дозите, включващо 5 фиксирани дози рисперидон (



4, 8, 12, и 16 mg дневно, дадени два пъти дневно), групите на рисперидон в доза 4, 8, и 16 mg дневно имат по-добър ефект в сравнение с групата на рисперидон в доза 1 mg по отношение на общия сбор по PANSS. В едно 4-седмично, плацебо контролирано клинично проучване за сравняване на дозите рисперидон (4 и 8 mg дневно, дадени веднъж дневно) и двете групи на рисперидон имат по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на няколко от резултатите по PANSS и измерването на отговора (>20% намаление на общия сбор по PANSS). В едно по-дългосрочно клинично проучване с възрастни амбулаторни пациенти, които отговарят на критерии за шизофрения по DSM-IV и които при приложение на антипсихотична терапия са клинически стабилни поне за 4 седмици, са рандомизирани към група, получаваща рисперидон от 2 до 8 mg на ден, или към група с халоперидол, за 1 до 2 години, за да бъдат наблюдавани за поява на рецидив. Пациентите, които получават рисперидон, имат значително по-дълъг период от време до рецидив в сравнение с групата на пациентите на лечение с халоперидол.

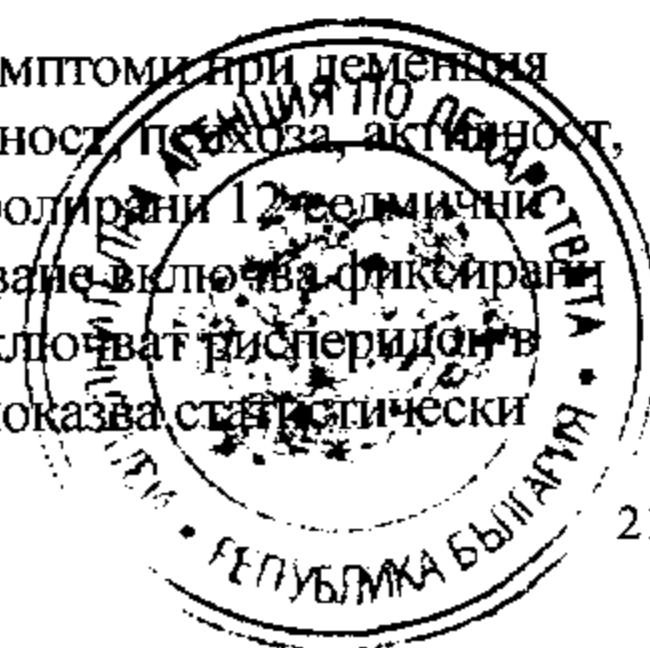
Манийни епизоди при биполярни разстройства

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

Ефективността на рисперидон в допълнение към стабилизаторите на настроението при лечението на острата мания е показана в едно от двете 3-седмични двойно-слепи проучвания при приблизително 300 пациенти, които отговарят на критериите на DSM-IV за биполярно разстройство I. В едно 3-седмично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно, като се започва с 2 mg дневно, даден в допълнение към литий или валпроат, е с по-добър ефект от литий или валпроата, дадени без рисперидон, при предварително определената първична крайна точка, т.е. промяната на общия сбор от YMRS от изходното ниво до 3-та седмица. При второ 3-седмично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно с начална доза от 2 mg дневно даден заедно с литий, валпроат или карбамазепин, не е по-добър от литий, валпроат или карбамазепин, дадени без рисперидон, при намаляване на резултата от YMRS. Едно възможно обяснение за неуспеха на това изследване е индукцията на клирънса на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон от карбамазепин, което води до по-ниски от терапевтичните нива на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон. При изключване на групата на карбамазепин от post-hoc анализа рисперидон, комбиниран с литий или валпроат, има по-добър ефект от литий или валпроат, дадени без рисперидон, за намаление на общия сбор от YMRS.

Персистираща агресия при деменция

Ефикасността на рисперидон при лечение на поведенически и психотични симптоми при деменция (BSPD), които включват нарушения в поведението като агресивност, тревожност, психоза, агитация, и афективни нарушения, е демонстрирана при 3 двойно-слепи, плацебо контролирани 12-седмични проучвания на 1 150 пациенти в старческа възраст с деменция. Едното проучване включва фиксирани дози рисперидон от 0,5; 1, и 2 mg дневно. Двете проучвания с гъвкави дози включват рисперидон в обхват от 0,5 до 4 mg дневно и съответно от 0,5 до 2 mg дневно. Рисперидон показва статистически



значима и клинично важна ефективност при лечението на агресия и по-малък ефект при лечението на възбудата и тревогата при пациенти в старческа възраст с деменция (според оценката за патология на поведението в оценъчната скала за болестта на Алцхаймер [BEHAVE-AD] и в скалата на Cohen-Mansfield за възбуда [CMAI]). Ефектът от лечението с рисперидон е независим от резултата от изследването на мини-изследването на психичен статус (MMSE) (и следователно от тежестта на деменцията); от седативните свойства на рисперидон; от наличието или липсата на психоза; от вида на деменцията - на Алцхаймер, съдова или смесена, (вж. точка 4.4)

Педиатрична популация

Поведенчески разстройства

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Рисперидон се абсорбира напълно след перорален прием, като достига пикова концентрация за 1 до 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на рисперидон е 70% (CV=25%). Абсорбцията не се повлиява от храна и затова рисперидон може да се дава със или без храна. Равновесните стойности за рисперидон се достигат за 1 ден при повечето пациенти. Равновесните стойности на 9-хидрокси-рисперидон се достигат за 4-5 дни от началото на дозирането.

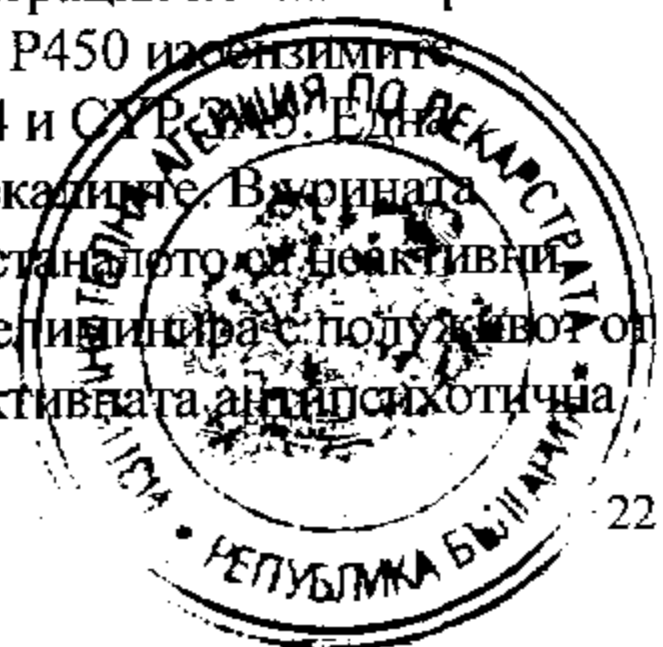
Разпределение

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

Биотрансформация и елиминиране

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

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



фракция е 24 часа.

Линейност

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

Пациенти в старческа възраст, с чернодробно и бъбречно увреждане

Едно проучване на единична доза показва средно 43% по-висока активна плазмена концентрация на антипсихотичната фракция, 38% по-дълъг полуживот и намален клирънс на активната антипсихотична фракция с 30% при пациентите в старческа възраст.

При възрастни с умерено бъбречно заболяване, клирънсът на активната част е бил ~ 48% от клирънса при млади здрави възрастни. При възрастни с тежко бъбречно заболяване, клирънсът на активната част е бил ~ 31% от клирънса при млади здрави възрастни. Полуживотът на активната част е бил 16,7 часа при млади възрастни, 24,9 часа при възрастни с умерено бъбречно заболяване (или ~ 1,5 пъти по-дълъг при млади възрастни) и 28,8 часа при тези с тежко бъбречно заболяване (или ~ 1,7 пъти толкова дълго, колкото при младите възрастни). Плазмените концентрации на рисперидон са били нормални при пациенти с чернодробна недостатъчност, но средната свободна фракция на рисперидон в плазмата е била повишена с 37,1%.

Пероралният клирънс и елиминационният полуживот на рисперидон и на активната част при възрастни с умерено и тежко чернодробно увреждане не се различават значително от тези параметри при млади здрави възрастни.

Педиатрична популация

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

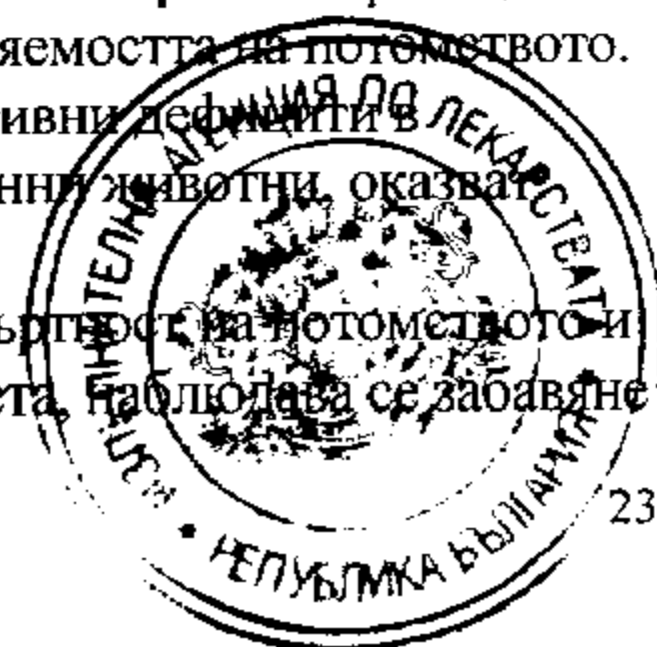
Пол, раса и тютюнопушене

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

При проучвания на (суб)хроничната токсичност, при които дозирането започва при полово незрели плъхове и кучета, зависими от дозата ефекти, са налице в мъжкия и женския генитален тракт и в гръдните жлези. Тези ефекти са свързани с повишените серумни нива на пролактин, които са резултат от блокиращата активност на рисперидон спрямо допаминовите D₂-рецептори. Освен това, проучванията с тъканни култури показват, че растежът на клетките на рака на гърдата при човека вероятно е стимулиран от пролактин. Рисперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания с рисперидон на репродукцията на зайци са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху навиците за съвкупление на родителите, теглото при раждане и преживяемостта на потомството. При плъхове, интраутеринната експозиция на рисперидон се свързва с когнитивни дефицити в напреднала възраст. Други антагонисти на допамин, когато се дават на бременни животни, оказват отрицателен ефект върху ученето и двигателното развитие на поколението. При проучване за токсичност при млади плъхове, наблюдава се повишена смъртност на потомството и забавяне на физическото развитие. При 40-седмично проучване с млади кучета, наблюдава се забавяне



на половото съзряване. При кучета приемането на дози 3,6 пъти по-високи от максималната експозиция при юноши (1,5 mg дневно), не е бил засягат растежа на дългите кости, докато при дози 15 пъти повече от максималната експозиция при юноши наблюдават се ефекти върху дългите кости и половото съзряване, въз основа на AUC.

В серия от изследвания респеридон не показва генотоксичност. При перорални проучвания на канцерогенността на респеридон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличение на аденомите на хипофизата (при мишки), на аденомите на ендокринния панкреас (при плъхове) и на аденомите на гръдните жлези (и при двата вида). Тези тумори могат да бъдат свързани с удължения антагонизъм към допаминовите D₂-рецептори и с хиперпролактинемията. Значението на тези находки на тумори при гризачи по отношение на риска при хора е неизвестно.

In vitro и *in vivo* моделите с животни показват, че високите дози респеридон могат да предизвикат удължаване на QT-интервала, което теоретично се свързва с повишения риск от Torsades de Pointes при пациентите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

РИСАР 1 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Целулоза, микрокристална (E460)

Лактоза монохидрат

Кроскарамелоза натрий

Покритие на таблетката

Хидроксипропилцелулоза

Титанов диоксид

РИСАР 2 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Целулоза, микрокристална (E460)

Лактоза монохидрат

Кроскарамелоза натрий

Покритие на таблетката

Хидроксипропилцелулоза

Титанов диоксид

оцветител (E110) сънсет жълто алуминиев лак FCF

РИСАР 3 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Целулоза, микрокристална (E460)

Лактоза монохидрат

Кроскарамелоза натрий

Оцветител хинолиново жълто алуминиев лак (E104)



Покритие на таблетката
Хидроксипропилцелулоза
Титанов диоксид
Оцветител хинолиново жълто алуминиев лак (E104)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 (три) години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Рисар таблетките са опаковани в блистери (алуминий и PVC), съдържащи по 10 таблетки във всеки блистер. Картонените кутии съдържат 20 таблетки (два блистера) и листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Алкалоид" ЕООД
бул. "Никола Й. Вапцаров" № 51-А, ет. 4,
гр. София 1407, България
тел.: +359 2 80 81 081
имейл: office@alkaloid.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РИСАР 1 mg филмирани таблетки	Рег. № 20070079
РИСАР 2 mg филмирани таблетки	Рег. № 20070080
РИСАР 3 mg филмирани таблетки	Рег. № 20070081

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

Дата на първо разрешаване: 12.04.2007 г.
Дата на последно подновяване: 09.05.2012 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2023

