

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рисдон 1 mg/ ml перорален разтвор
Risdone 1 mg/ ml oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml перорален разтвор съдържа 1 mg рисперидон (*risperidone*).

Помощни вещества:

Съдържа бензоена киселина E210 и др.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рисдон е показан за лечение на:

- шизофрения.
- умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство.
- краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция при болест на Алцхаймер, които са нечувствителни към нефармакологичните подходи и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.
- краткосрочно (до 6 седмици) симптоматично лечение на персистираща агресия при поведенческо разстройство у деца над 5-годишна възраст и при юноши 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 юноши.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Шизофрения

Възрастни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180303
Разрешение №	BG/MK/Mb-58929
Одобрение №	31-10-2018



Рисдон може да се приема веднъж или два пъти дневно.

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

Дозите над 10 mg дневно не са показали по-добра ефективност в сравнение с по-ниските дози и могат да причинят по-честа поява на екстрапирамидна симптоматика. Безопасността на дози, по-високи от 16 mg дневно, не е подлагана на оценка, ето защо те не се препоръчват.

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Манийни епизоди при биполярни разстройства

Възрастни

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

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

Пациенти 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 достигане на 1 или 2 mg два пъти дневно. Тъй като клиничният опит при хора в старческа възраст е ограничен, употребата трябва да бъде внимателна.

Педиатрична популация

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

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

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

Рисдон не се прилага повече от 6 седмици, при пациенти с персистираща агресия при деменция при болест на Алцхаймер. По време на лечението състоянието на пациентите трябва да се проследява често и редовно, като всеки път се оценява 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 0,5 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,5 mg веднъж дневно не по-често от интервали през един ден, ако е необходимо. За повечето пациенти оптималната дозировка е 1 mg веднъж дневно. Някои пациенти обаче, може да се чувстват добре от 0,5 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 1,5 mg веднъж дневно. За пациенти с тегло < 50 kg се препоръчва първоначална дозировка от 0,25 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg веднъж дневно не по-често от интервали през ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 0,5 mg веднъж дневно за повечето пациенти. Някои пациенти обаче може да се чувстват добре от 0,25 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 0,75 mg веднъж дневно.

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

Рисдон не се препоръчва при деца под 5-годишна възраст, тъй като липсва опит при деца с такива разстройства в тази възрастова група.

Увреждане на бъбреците и черния дроб

Пациентите с бъбречно увреждане имат понижена способност да елиминират активната антипсихотична фракция, в сравнение с възрастните с нормална бъбречна функция. При пациентите с нарушена чурнодробна функция се наблюдава повишение на плазмената 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.

Рисдон трябва да се прилага внимателно при тези групи пациенти.

Начин на приложение

Рисдон е предназначен 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 и се съобщава за поява на неволеви двигателни разстройства (като например акатизия, дистония и дискинезия).

Преминаване от други антипсихотици

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

4.3 Противопоказания

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



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти в старческа възраст с деменция

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

При възрастни пациенти с деменция, лекувани с атипични антипсихотици, се наблюдава увеличаване на смъртността в сравнение с плацебо при метаанализ на 17 контролирани проучвания, проведени с атипични антипсихотици, включително и с рисперидон. При плацебо-контролирани проучвания в популацията пациенти, лекувани с рисперидон, смъртността е 4%, сравнено с 3,1% при пациенти на плацебо. Съотношението на риска (95% доверителен интервал) е 1,21 (0,7;2,1). Средната възраст на пациентите с летален изход е 86 години (възрастов диапазон 67-100).

Данните от две големи обсервационни 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 риска, а причината за повишението му не е известна. Не е изяснено в каква степен резултатите относно повишена смъртност в обсервационните проучвания могат да бъдат отдадени на антипсихотика, вместо на някоя характеристика на пациентите.

Едновременно приложение на фуросемид

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

Не е установен патофизиологичен механизъм и няма последователен модел, който да обясни причината за наблюдаваната смъртност. Въпреки това е необходима внимателна преценка на съотношението полза/риск от такава комбинация и обсъждане на възможността за съпътстващо лечение с други мощни диуретици, преди да се вземе решение за нейното прилагане.

Не е наблюдавана повишена смъртност при пациентите, приемали други диуретици като съпътстващо лечение с рисперидон. Независимо от лечението, дехидратацията е рисков фактор за смъртност и трябва внимателно да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

Мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС)

В плацебо-контролираните проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция е наблюдавано значително повишение на броя на случаите (приблизително 3-кратно увеличение) на МСНС, като например инсулт (включително със смъртен изход) и преходни исхемични пристъпи при пациенти, лекувани с рисперидон, в сравнение с тези, приемали плацебо (средна възраст 85 години; възрастов диапазон 73 до 97). Обобщените данни от 6 плацебо-контролирани проучвания главно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с деменция показват, че МСНС (както тежки, така и по-леки, комбинирани) възникват при 3,3% (33/1009) от пациентите, лекувани с рисперидон, и при 1,2% (8/712) от пациентите, приемали плацебо. Относителният риск (95% доверителен интервал) е 2,96 (1,34; 7,50). Механизмът за този повишен риск не е известен. Повишеният риск не е изключен за други атипични антипсихотици или други групи пациенти.



Рисперидон трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт. Рискът от МСНС 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 МСНС, като внезапна слабост или скованост на лицевата мускулатура или крайниците и за нарушения на говора или зрението. Всички възможности за лечение трябва да се обмислят незабавно, включително преустановяване на лечението с рисперидон.

Рисперидон трябва да се използва само за краткосрочно лечение при персистираща агресия у пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер като допълнение към нефармакологичните подходи, които са имали слаб или никакъв ефект, и при риск от самонараняване или нараняване на околните. Пациентите трябва редовно да бъдат подлагани на преоценка за 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 титриране на дозата. Клинично значима хипотония е наблюдавана в постмаркетинговия период, при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение. Рисперидон трябва да се прилага внимателно при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, нарушения на проводимостта, дехидратация, хиповолемия, или мозъчно-съдова болест) и дозата трябва да бъде постепенно титрирана съгласно препоръките (вж. точка 4.2). Ако се появи хипотония, трябва да се обмисли намаление 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 индуцирана левкопения/неутропения трябва да бъдат наблюдавани през първите месеци на лечението и при първи признаци на клинично значимо понижаване на белите кръвни клетки, при отсъствие на други фактори, следва да се има предвид прекратяване на рисперидон.

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

Тардивна дискинезия/ Екстрапирамидни симптоми

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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)



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

Паркинсонова болест и деменция с телца на Леви

Лекуващите лекари трябва да преценят съотношението полза/риск, когато предписват антипсихотици, включително РИСДОН, на пациенти с Паркинсонова болест или деменция с телца на Леви. 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 объркване, обнубиляция, постурална нестабилност с чести падания.

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 предходно повишение на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Връзка с 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. полидипсия, 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

Изследвания в тъканни култури подсказват, че клетъчният растеж в човешки тумори може да бъде стимулиран от пролактин. Въпреки че в клиничните и епидемиологичните проучвания досега не е демонстрация връзка с приложението на антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при подобна анамнеза. РИСДОН трябва да се прилага внимателно при пациенти с предшестваща хиперпролактинемия и при пациенти с вероятност за пролактин-зависими тумори.

Удължаване на QT- интервала

В постмаркетинговия период много рядко се съобщава за удължаване на QT-интервала. Както и с другите антипсихотици, се препоръчва повишено внимание, когато рисперидон се предписва на пациенти със съпътстващи сърдечно-съдови заболявания, фамилна обремененост за удължен QT-интервал, 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

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

Регулиране на телесната температура

Смята се, че антипсихотиците нарушават способността на организма да регулира телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи в случаите когато рисперидон се предписва на пациенти, които ще бъдат в ситуации, допринасящи за повишаване на телесната температура, например усилено физическо натоварване, излагане на висока температура, едновременна употреба на лекарства с антихолинергична активност, или подложени на дехидратиране.

Антиеметичен ефект

Антиеметичен ефект е наблюдаван в предклинични проучвания при употреба на рисперидон. Ако възникне при хора, този ефект може да прикрие признаците и симптомите на предозиране с определени лекарства или на състояния, напр. чревна обструкция, синдром на Рей и мозъчен тумор.

Нарушение на бъбречната и чернодробната функция

Пациентите с нарушена бъбречна функция елиминират по-слабо активната антипсихотична 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 алфа-адренергичен антагонисти, в т.ч. рисперидон (вж. точка 4.8).

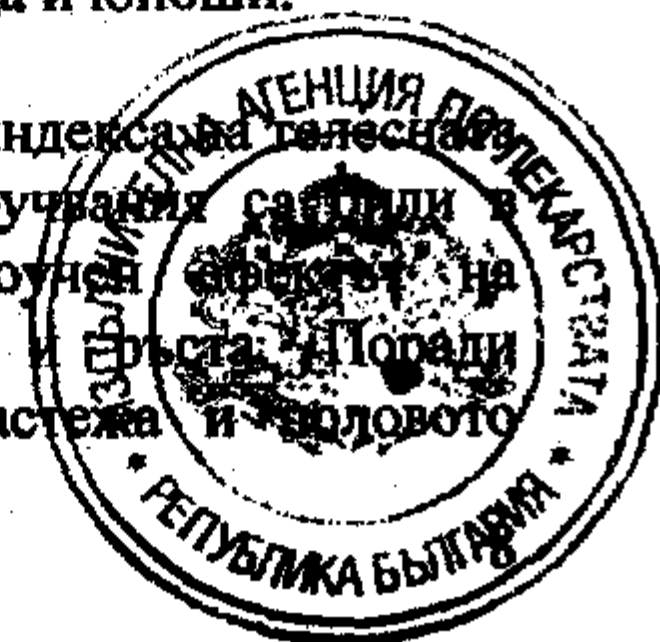
Възможно е IFIS да повиши риска от очни усложнения по време на операцията и след нея. Оперираният офталмолог трябва да бъде запознат с настояща или минала употреба на лекарства с ефект на алфа 1-адренергични антагонисти преди операцията. Не е установена потенциалната полза от спиране приема на алфа 1-блокиращата терапия преди 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 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. 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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Както и при други антипсихотици, необходимо е повишено внимание, когато рисперидон се предписва едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, напр. Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид), клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол), трициклични антидепресанти (напр. амитриптилин), тетрациклични антидепресанти (напр. мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои антималярийни лекарства (напр. хинин 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.

Потенциал на рисперидон да оказва ефект върху други лекарствени продукти

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

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.

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

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

Потенциал на други лекарствени продукти да оказват ефект върху рисперидон

Известно е, че карбамазепин намалява плазмената концентрация на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Подобни ефекти могат да се наблюдават например с рифампицин, фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробния ензим CYP 3A4, както и Р-гликопротеина. Когато се започва или спира лечение с карбамазепин или с други индуктори на чернодробния ензим CYP 3A4 /Р-гликопротеина (Р-рр), лекарят трябва да прецени дозата на рисперидон.

Флуоксетин и пароксетин, които са инхибитори на CYP 2D6, повишават плазмените концентрации на рисперидон, но в по-малка степен на активната антипсихотична фракция. Очаква се, че други инхибитори на CYP 2D6, като хинидин, могат да повлияят плазмените концентрации на рисперидон по подобен начин. Когато едновременно прием на флуоксетин или пароксетин започва или се преустановява, лекарят трябва да прецени дозата на рисперидон.

Верапамил, инхибитор на CYP3A4 и Р-гликопротеин, повишава плазмените концентрации на рисперидон. Галантамин и донепезил не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и върху активната антипсихотична фракция.



Фенотиазини, трициклически антидепресанти и някои бета-блокери могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция.

Амитриптилин не оказва ефект върху фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция.

Циметидин и ранитидин повишават бионаличността на рисперидон, но само гранично тази на активната антипсихотична фракция.

Еритромицин, инхибитор на CYP3A4, не променя фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.

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

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

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.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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. При новородени, изложени на антипсихотици, включително рисперидон, през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес и нарушено хранене. Затова новородените трябва да се наблюдават внимателно.

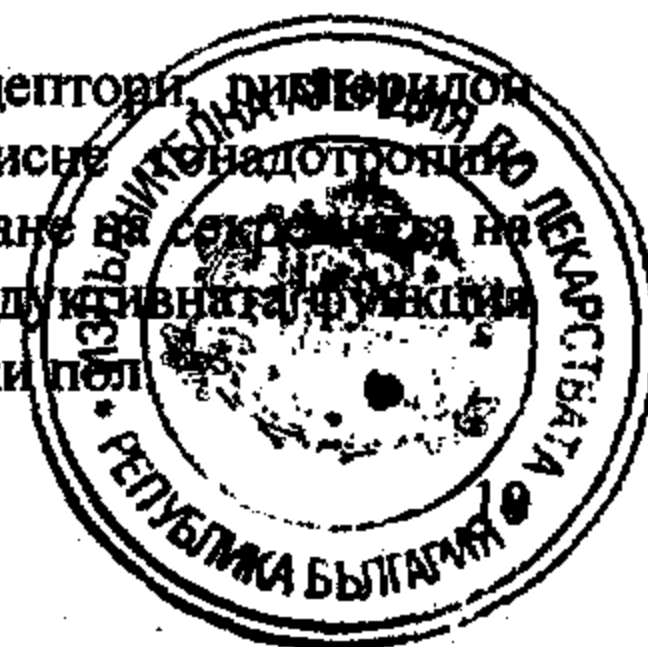
Рисперидон не е показал тератогенна активност в проучвания при животни, но са наблюдавани други типове репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен. Затова Рисдон не трябва да се употребява по време на бременност, освен ако е крайно наложително. Ако по време на бременност се налага преустановяване на приема, това не трябва да става изведнъж.

Кърмене

При проучвания с животни е установено, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се отделят в кърмата. Установено е, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се излъчват в малки количества и в човешката кърма. Няма налични данни за нежелани реакции при кърмачета. Ето защо трябва да се оценят ползата от кърменето и потенциалния риск за детето.

Фертилитет

Както при другите лекарства, които антагонизират D2-допаминовите рецептори, рисперидон повишава нивата на пролактин. Хиперпролактинемията може да потисне гонадотропния 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

РИСДОН може да има минимален или умерен ефект върху 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 (с честота > 10%) са: паркинсонизъм, седация/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 (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Системо- органен клас	Нежелана лекарствена реакция				
	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации		Пневмония, бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, синусит, инфекции на пикочните пътища, инфекции на ухото, симптоми на грип	Инфекции на респираторните пътища, цистит, инфекции на окото, тонзилит, онихомикоза, целулит, локализиран инфекции, вирусни инфекции, акаро-дерматит	Хроничен среден отит, инфекция	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Неутропения, понижен брой левкоцити, тромбоцитопения, анемия, понижен хематокрит, повишен брой еозинофили	Агранулоцитоза*, гранулоцитопения	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Анафилактична реакция*	
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия		Неправилна секреция на антидиуретичен хормон	
Нарушения		Повишаване на	Захарен диабет ⁶ ,	Водна	Диабетна



на метаболизма и храненето		теглото, повишен апетит, понижен апетит	хипергликемия, полидипсия, понижаване на теглото, анорексия, повишено ниво на холестерол в кръвта	Интоксикация, хипогликемия, хиперинсулин емия ^а , повишени триглицериди в кръвта	кетонацидоза
Психични нарушения	Безсъние ^г	Нарушения на съня, възбуда, депресия, тревожност	Мания, състояние на обърканост, намалено либидо, апатия, нервност, кошмари	Невъзприемчивост , аноргазмия	
Нарушения на нервната система	Седиране/ сомнолентност, паркинсонизъм ^г , главоболие	Акатизия ^г , дистония ^г замаяност, дискинезия ^г , тремор ^б	Тардивна дискинезия, церебрална исхемия, мозъчно-съдов инцидент, липса на реакция при стимулиране, загуба на съзнание, намалено ниво на съзнание, гърч ^г , преходно нарушение на мозъчното кръвоснабдяване, хиперсомния нарушение на говора, психомоторна хиперактивност, нарушено равновесие, нарушена координация, постурален световъртеж, нарушение на вниманието, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	Невролептичен малигнен синдром, Мозъчно-съдово нарушение, диабет на кома, нарушения на движението, титубация (тремор) на главата	
Нарушения на очите		Замъглено зрение, конюнктивит	Фотофобия, сухота на очите, повишено слъзоотделяне, очна хиперемия, секреция от очите, оток на окото	Глаукома, нарушено движение на очите, въртеливи движения на очите, образуване на коричка по краищата на клепачите, флюпи- ирис синдром (интраопера- тивен) ^а , намалена зрителна острота	
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, тинитус, болка в ушите		



Сърдечни нарушения		Тахикардия	Предсърдно мъждене, атриовентрикуларен блок, проводни нарушения, удължен QT интервал в електрокардио грамата, брадикардия, патологични находки в електрокардио грамата, бедрен блок, синусова аритмия, палпитации		
Съдови нарушения		Хипертония	Хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване	Белодробна емболия, венозен тромбоембо лизъм, включително случаи на дълбока венозна тромбоза	
Респираторни, гърдни и медиастиналн и нарушения		Диспнея, фарингофарингеална болка, кашлица, епистаксис, носна конгестия	Аспирационна пневмония, белодробна конгестия конгестия на дихателните пътища, респираторни нарушения, хрипове, свирене в гърдите, дисфония, кихане апнея,	Синдром на сънната апнея, хипервентиляция	
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
Хепатобилнар ни нарушения			Повишение на трансаминазите, повишение на гама-глутамил трансферазата, повишение на чернодробните ензими	Жълтеница	
Нарушения на кожата и		Обрив, еритем	Ангиедем, уртикария,		



подкожната тъкан			пруритус, алопеция, хиперкератоза, екзема, суха кожа, обезцветяване на кожата, акне, себореен дерматит, кожни нарушения, кожни лезии		пърхот
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан		Мускулни спазми, мускулно-скелетни болки, болки в крайниците, болки в гърба, артралгия	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 гръдния кош	Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урината, енуреза	Полакиурия, задържане на урината, дизурия		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				Синдром на отнемане при новороденото*	
Нарушения на възпроизводи телната система и гърдата			Еректилна дисфункция, нарушения в еякулацията, аменорея, менструални нарушения, гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, вагинална секреция	Приапизъм*, отложено начало на менструалния цикъл, препълване на гърдите с мляко,	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен едем ^г , пирексия, болка в гърдите, астения, умора, болка	Лицев едем, студени тръпки, повишена температура, нарушена походка, жажда, дискомфорт в гръдния кош, неразположение абнормни усещания, летаргичност, грипоподобно заболяване,	хипотермия, понижена температура, студени крайници, генерализиран оток, синдром на отнемане, ондурация ^г	



			дискомфорт		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции падане		падане	болка по време на интервенции		

а) В някои случаи хиперпролактинемията може да доведе до гинекомастия, менструални нарушения, аменорея, галакторея.

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

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

г) 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 тремор в покой), акатизия (акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), тремор, дискинезия (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетози, атетоза и миоклонус), дистония. Дистонията включва дистония, мускулни спазми, хипертония, тортиколис, неволни мускулни контракции, мускулни контрактури, блефароспазм, окулогирация, парализа на езика, лицеви спазми, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеални спазми, плевротонус, спазъм на езика и тризмус. Треморът включва: тремор и паркинсонов тремор в покой. Трябва да се отбележи, че са включени по-широк спектър от симптоми, които не е задължително да са с екстрапирамиден произход. 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, сърдечен 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 плацебо възрастни пациенти с шизофрения, отговарящи на критерия за наддаване на тегло с $\geq 7\%$, са сравнени в обобщение на плацебо-контролирани проучвания с продължителност от 6 до 8 седмици, и е наблюдавана статистически значима по-висока честота на наддаване на тегло в групата, приемала рисперидон (18%), в сравнение с групата на плацебо (9%). В обобщение от плацебо-контролирани 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остра мания, случаите на наддаване на тегло с $> 7\%$ като крайна точка са сравними в групата с рисперидон (2,5%), 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 лечение. Очакваното наддаване на тегло при деца в норма от 5 до 12 години е 3 до 5 kg годишно. При 12 - 16-годишните това темпо на наддаване се задържа при момчетата, 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 пристъп 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 ликочните пътища, периферен оток, летаргия и кашлица.

Педиатрична популация

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

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

Ефектът на продължителното лечение с рисперидон върху половото съзряване и ръста не е достатъчно проучен (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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София,

тел.: +35928903417,

уебсайт:

www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Симптоми

Най-общо съобщаваните симптоми са били резултат на усилване на познати фармакологични ефекти на рисперидон. Те включват сънливост 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 проходими и да се осигури достатъчен кислород и адекватна вентилация. Може да се направи стомашен лаваж (след интубирация, ако пациентът е в безсъзнание), да се даде активен въглен и лаксатив, само ако приемът е бил преди по-малко от един час. За да се диагностицира евентуална аритмия, се започне незабавно проследяване на сърдечните функции, включващо продължително мониториране на ЕКГ.

Не съществува специфичен антидот за рисперидон. Поради това трябва да се осигурят подходящи поддържащи мерки. Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да се овладяват с съответни мерки, като венозна инфузия и/или симпатомиметични средства. В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика трябва да се обмисли прилагането на антихолинергични лекарствени продукти. Препоръчително е внимателното медицинско наблюдение да продължи до пълното възстановяване на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици, АТС код: N05AX08

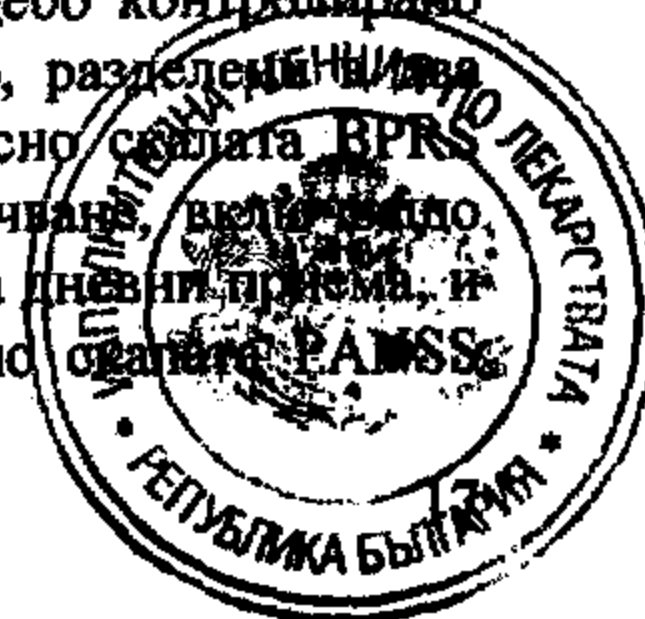
Механизъм на действие

Рисперидон е селективен моноаминергичен антагонист с уникални свойства. Той има висок афинитет към серотонергичните 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 смята, че облекчава позитивните симптоми при шизофрения, той води до по-слабо потискане на двигателната активност и по-слаба каталепсия, в сравнение с класическите антипсихотици. Балансираният централен серотонинов и допаминово антагонизъм може да намалят вероятността за поява на екстрапирамидни нежелани реакции и да разширят терапевтичното действие за повлияване 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 на 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 PAMSS.



(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 рисперидон дневно са превъзхождали групата с 1 mg рисперидон в общия сбор по скалата PANSS. В 4-седмично плацебо контролирано проучване за сравнение на дозите, включващо две фиксирани дози рисперидон (4 и 8 mg дневно, прилагани веднъж на ден) и двете групи с рисперидон са превъзхождали групата плацебо по отношение на няколко PANSS показателя, включително общ PANSS и измерване на отговора ($>20\%$ понижение в общия сбор по PANSS). В по-продължително проучване с възрастни амбулаторни пациенти, отговарящи на критериите на DSM-IV за шизофрения и които са били клинично стабилни в продължение на най-малко 4 седмици с антипсихотичен медикамент, са рандомизирани да приемат рисперидон 2 до 8 mg дневно или халоперидол за 1 до 2 години и са наблюдавани за поява на рецидив. Пациентите, приемали рисперидон, са имали значително по-дълъг период до появата на рецидив в сравнение с тези, приемали халоперидол.

Манийни епизоди при биполярни разстройства

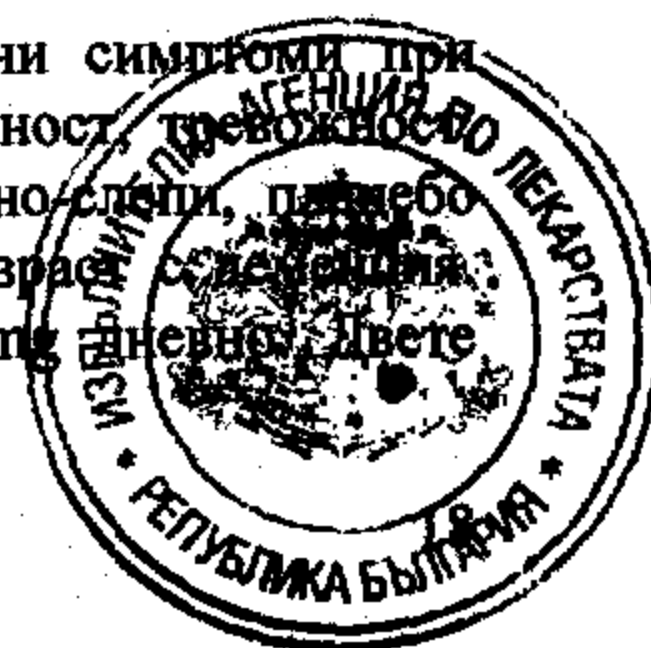
Ефикасността на монотерапията с рисперидон при непосредствено лечение на манийните епизоди, свързани с биполярно разстройство I, е демонстрирана в три двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания на монотерапията при приблизително 820 пациенти, които имат биполярно разстройство I въз основа на критериите на DSM-IV. В трите проучвания 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 като цяло са в съответствие с първичния резултат. Процентът от пациентите с намаление на общия сбор от YMRS $\geq 50\%$ 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 е била поддържана по време на целия 9-седмичен период на поддържащо лечение. Промяната на общия сбор по YMRS от изходното ниво показва продължително подобрене и е сравнима за рисперидон и халоперидол на 12-та седмица.

Ефикасността 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 превъзхождал лития или валпроата, прилагани самостоятелно, при предварително определената първична крайна точка, а именно промяната на общия сбор по 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 превъзхождал литий, валпроат или карбамазепин, прилагани самостоятелно, при намаляване на общия сбор по YMRS. Едно възможно обяснение за неуспеха при това изпитване е индукцията на клирънса на рисперидон и 9-хидроксирисперидон от карбамазепин, което води до по-ниски от терапевтичните нива на рисперидон и 9-хидроксирисперидон. При изключване на групата на карбамазепин от *post-hoc* анализа, рисперидон в комбинация с литий или валпроат, е превъзхождал литий или валпроат, прилагани самостоятелно, при понижението на общия сбор по YMRS.

Персистираща агресия при деменция

Ефикасността на рисперидон при лечение на поведенчески и психотични симптоми при деменция (BPSD), които включват нарушения в поведението като агресивност, тревожност, психоза, активност и афективни нарушения, е демонстрирана при 3 двойно-слепи, плацебо контролирани 12-седмични проучвания на 1 150 пациенти в старческа възраст. 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 клинично и статистически значима ефективност при овладяването на агресия, но е по-слабо ефективен при лечението на възбудата и тревогата при пациенти в старческа възраст с деменция (измерено по скалата BEHAVE-AD за определяне на поведенческата патология при болестта на Алцхаймер и по скалата Cohen-Mansfield за оценка на възбудата (CMAI)). 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 седативните свойства на рисперидон; от наличието или липсата на психоза; от вида на деменцията - на Алцхаймер, съдова или смесена. (вж. точка 4.4)

Поведенчески разстройства

Ефективността на рисперидон при краткосрочното лечение на дизруптивното поведение е демонстрирана при две двойно-слепи плацебо контролирани проучвания при приблизително 240 пациенти на възраст от 5 до 12 години с с диагноза на дизруптивно поведенческо разстройство според критериите на DSM-IV 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/дензначително превъзхожда плацебо по отношение на предварително дефинираната първична крайна точка, т.е. промяната от изходното ниво до 6-та седмица на резултатите от подскалата за Проблемното поведение от Формуляра за класиране на детското поведение на Nisonger (N-CBRF).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

Рисперидон се абсорбира напълно след перорален прием, като достига пикова плазмена концентрация за 1 до 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на рисперидон е 70 % (CV=25%). Относителната перорална бионаличност на таблетната форма рисперидон е 94 % (CV=10%) в сравнение с разтвора. Абсорбцията не се повлиява от храна и затова рисперидон може да се дава със или без храна. Равновесните стойности за рисперидон се достигат за 1 ден при повечето пациенти. Равновесните стойности на 9-хидроксирисперидон 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 алфа-1-кисел гликопротеин. Свързването на рисперидон с плазмените протеини е 90%, а това на 9-хидроксирисперидон е 77%.

Биотрансформация и елиминиране

Рисперидон се метаболизира от CYP 2D6 до 9-хидроксирисперидон, чиято фармакологична активност е подобна на тази на рисперидон. Рисперидон плюс 9-хидроксирисперидон образуват активната антипсихотична фракция. CYP 2D6 е обект на генетичен полиморфизъм. Екстензивните метаболитатори CYP 2D6 бързо превръщат рисперидона в 9-хидроксирисперидон 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-хидроксирисперидон от слабите метаболитатори, фармакокинетиката на рисперидон и 9-хидроксирисперидон в комбинация (т.е. активната антипсихотична фракция) след единична и многократна дозировка е сходна при екстензивните и слабите метаболитатори на CYP 2D6.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилирането. Изследвания *in vitro* на човешките чернодробни микrozоми показват, че рисперидон в клинично значима концентрация не инхибира значително метаболизма на лекарствата, които се метаболизират от CYP 2D6.



изоензимите, включително CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Една седмица след като е дадена, 70% от дозата се екскретира с урината и 14% с фекалиите. В урината рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон представляват 35-45% от дозата. Останалото са неактивни метаболити. След перорален прием при психотични пациенти рисперидон се елиминира с полуживот от около 3 часа. Елиминационният полуживот на 9-хидроксирисперидон 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. Наблюдава се по-висока плазмена концентрация на активната антипсихотична фракция и намален клирънс на активната антипсихотична фракция средно с 60% при пациентите с бъбречна недостатъчност. Плазмената концентрация на рисперидон е нормална при пациенти с чернодробна недостатъчност, но средната свободна фракция на рисперидон в плазмата се повишава с около 35%.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на рисперидон, на 9-хидрокси-рисперидон и на неактивната антипсихотична фракция при деца е подобна на тази при възрастните.

Пол, раса и тютюнопушене

Направеният популационен фармакокинетичен анализ не разкрива видимо повлияване на фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция от пола, расата или навиците за тютюнопушене.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на (суб)хроничната токсичност, при които дозирането започва при полово незрели плъхове и кучета, са наблюдавани зависими от дозата ефекти в мъжката и женска полова система и млечната жлеза. Тези ефекти се свързват 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 върху репродукцията на зайци са наблюдавани негативни ефекти върху поведението при чифтосване, теглото на новородените и преживяемостта на потомството. При плъхове интраутеринната експозиция на рисперидон се свързва с когнитивни дефицити в зряла възраст. Други антагонисти на допамин, прилагани на бременни животни, са оказвали отрицателен ефект върху способността за обучение и двигателното развитие на поколенията.

Рисперидон не показва генотоксичност при стандартните проучвания.

При проучвания за канцерогенност след перорално приложение при плъхове и мишки са наблюдавани зачестяване на аденомите на хипофизата (при мишки), 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 животни в отношение на риска при хора е неизвестно. *In vitro* и *in vivo* моделите с животни показват, че високите дози рисперидон могат да предизвикат удължаване на QT-интервала, което теоретично се свързва с повишения риск от *torsade de Pointes* при пациентите.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензоена киселина Е 210
Хлороводородна киселина
Винена киселина
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Рисдон 1 mg/ ml перорален разтвор е несъвместим с чай и алкохол.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след първо отваряне на бутилката – 4 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30° С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

100 ml стъклена бутилка с пластмасова, обезопасена за деца капачка и дозираща пипета.
Бутилката е поставен в картонена кутия - по 1 бутилка в кутия.

Пипетата, окомплектована с бутилките от 100 ml е градуирана в милиграми и милилитри с минимален обем 0,25 ml и максимален обем 3 ml. Върху пипетата има означения на всеки 0,25 ml до 3 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Стъклената бутилка се предлага със защитена срещу отваряне от деца капачка и се отваря по следния начин:

- Натиснете пластмасовата капачка надолу и завъртете в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Отворете капачката.
- Вкарайте пипетата в бутилката.
- Придържайки долния пръстен, горният се изтегля до маркировката, която отговаря на броя на милилитрите или милиграмите, които са необходими.
- Придържайте долния пръстен и извадете напълнената пипета от флакона.
- Изпразнете пипетата в някаква безалкохолна напитка, с изключение на чай и алкохол, като натискате горния пръстен надолу. Затворете бутилката. Изплакнете пипетата с вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕОЛА ФАРМА ЕООД
Ул. Бяло поле № 17, ет. 3, ап. 8,
София 1618, България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

