

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

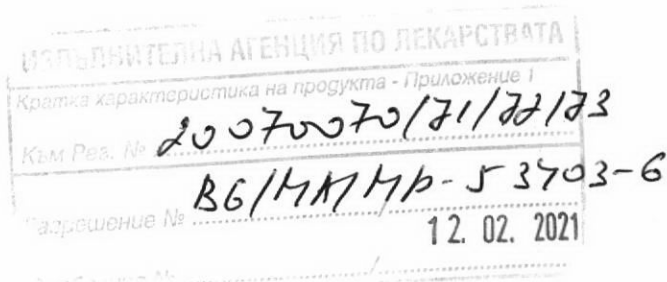
1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сперидан 1 mg филмирани таблетки
Speridan 1 mg film-coated tablets

Сперидан 2 mg филмирани таблетки
Speridan 2 mg film-coated tablets

Сперидан 3 mg филмирани таблетки
Speridan 3 mg film-coated tablets

Сперидан 4 mg филмирани таблетки
Speridan 4 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Сперидан 1 mg съдържа 1 mg рисперидон (*risperidone*).
Всяка филмирана таблетка Сперидан 2 mg съдържа 2 mg рисперидон (*risperidone*).
Всяка филмирана таблетка Сперидан 3 mg съдържа 3 mg рисперидон (*risperidone*).
Всяка филмирана таблетка Сперидан 4 mg съдържа 4 mg рисперидон (*risperidone*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза, безводна.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сперидан 1 mg - бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и маркировка T1; размери 8 x 5 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Сперидан 2 mg - бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и маркировка T2; размери 10 x 5 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Сперидан 3 mg - бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и маркировка T3; размери 11 x 6,5 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Сперидан 4 mg - бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и маркировка T4; размери 14 x 7,5 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рисперидон е показан за лечение на шизофрения.

Рисперидон е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство.



Рисперидон е показан за краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, които не отговарят на нефармакологичните подходи и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.

Рисперидон е показан за краткосрочно симптоматично лечение (до 6 седмици) на персистираща поведенческа агресия при поведенческо разстройство на деца на възраст от 5 години и при юноши с намалено интелектуално функциониране под средното или с умствено изоставане, диагностицирани съгласно критериите на 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. Препоръчва се рисперидон да 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

Рисперидон може да се прилага веднъж или два пъти дневно.

Пациентите трябва да започват с 2 mg рисперидон дневно. Дозата може да бъде повишена на втория ден до 4 mg. Впоследствие 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 с по-бавна фаза на титриране и прилагане на по-ниска начална и поддържаща доза.

Дози над 10 mg дневно не са показали по-добър ефект от по-ниските дози и могат да доведат до повишена честота на екстрапирамидни симптоми. Безопасността на дневни дози над 16 mg, не е оценявана и следователно 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 повишение по 0,5 mg два пъти на ден до достигане на 1 до 2 mg два пъти дневно.

Педиатрична популация

Поради липса на данни за ефикасност употребата на рисперидон при деца и юноши под 18-годишна възраст с шизофрения не се препоръчва.

Манийни епизоди при биполарно разстройство

Възрастни

Рисперидон трябва да се прилага по схема веднъж дневно, като се започне с 2 mg рисперидон. Коригиране на дозата, ако има показания за това, трябва да се извършва на интервали, не по-малки от 24 часа и с повишаване на дозата от 1 mg на ден. Рисперидон може да се прилага при гъвкаво дозиране в интервал от 1 до 6 mg дневно до оптимизиране на нивото на ефикасност и толерантност при всеки пациент. Дневни дози над 6 mg рисперидон не са изследвани при пациенти с манийни епизоди.

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

Пациенти в старческа възраст

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



пъти дневно. Тъй като клиничният опит при пациенти в старческа възраст е ограничен се изисква повишено внимание.

Педиатрична популация

Поради липса на данни за ефикасност употребата на рисперидон при деца и юноши под 18-годишна възраст с биполарна мания не се препоръчва.

Персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция 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 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.

При пациенти с персистираща агресия при деменция на Алцхаймер рисперидон не се прилага повече от 6 седмици. По време на лечението пациентите трябва да се оценяват често и редовно и необходимостта от продължаване на лечението да се преоценява.

Поведенчески разстройства

Деца и юноши от 5- до 18-годишна възраст

За пациенти с тегло ≥ 50 kg се препоръчва начална доза от 0,5 mg веднъж дневно. При необходимост тази доза може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,5 mg веднъж дневно не по-често от интервали през един ден. 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 начална доза от 0,25 mg веднъж дневно. При необходимост тази доза може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg веднъж дневно не по-често от интервали през един ден. За повечето пациенти оптималната доза е 0,5 mg веднъж дневно. 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 рисперидон трябва непрекъснато да се оценява и обосновава.

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

Бъбречно и чернодробно нарушение

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 индикацията, началната и следващите дозировки трябва да се понижат наполовина и титрирането на дозата трябва да бъде по-бавно при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Рисперидон трябва да се прилага внимателно при тези групи пациенти.

Начин на приложение

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

При прекратяване на лечението се препоръчва постепенно понижаване на дозата. Много рядко, след прекратяване на лечението с високи дози антипсихотици се описват остри симптоми на



отнемане, включително гадене, повръщане, изпотяване и безсъние (вж. точка 4.8). Може също да се наблюдава рецидив на психотичните симптоми, както и 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, преди започване на лечението с рисперидон. Също така, ако е медицински оправдано, при преминаване на пациента от депо антипсихотици 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 при употреба

Пациенти в старческа възраст с деменция

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

В метаанализ на 17 контролирани проучвания, проведени с атипични антипсихотици, включително и с рисперидон се наблюдава увеличаване на смъртността при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с атипични антипсихотици, в сравнение с плацебо. В плацебо-контролирани проучвания в тази популация пациенти, лекувани с рисперидон, смъртността е 4% при лекувани с рисперидон пациенти, сравнено с 3,1% при пациенти на плацебо. Съотношението на риска (95% точен доверителен интервал) е 1,21 (0,7; 2,1). Средната възраст на пациентите с летален изход е 86 години (между 67-100). Данните от две големи обсервационни проучвания показват, че при пациенти в старческа възраст с деменция, които са лекувани с конвенционални антипсихотици също е слабо повишен рискът от смърт в сравнение с тези, които не се лекуват. Няма достатъчно данни, за да се даде твърда прецизна прогноза за степента на риска и причината за повишения риск не е известна. Не е ясно до каква степен данните за повишена смъртност в обсервационните проучвания се дължат на антипсихотика или на някоя характеристика (и) на пациентите.

Едновременно приложение с 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, между 75-97) в сравнение с пациенти, лекувани само с рисперидон (3,1%; средна възраст 84 години, между 70-96) или само с фуросемид (4,1%; средна възраст 80 години, между 67-90). Увеличената смъртност при пациенти, лекувани с фуросемид и рисперидон, е наблюдавана при две от общо четири клинични проучвания. Едновременното приложение на рисперидон с други диуретици (главно тиазидни диуретици, прилагане в ниски дози) не се свързва с подобни заключения.

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 събития (НМСС)

В рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания сред популацията с деменция се наблюдаван приблизително 3-пъти по-висок риск от мозъчно-съдови нежелани събития с някои



атипични антипсихотици. Обобщените данни от 6 плацебо контролирани проучвания с рисперидон, главно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с деменция показват, че НМСС (сериозни и не-сериозни, комбинирани) се наблюдават при 3,3% (33/1009) от пациентите, лекувани с рисперидон, и при 1,2% (8/712) от пациентите, приемащи плацебо. Съотношението на риска (95% точен доверителен интервал) е 2,96 (1,34; 7,50). Механизмът за този повишен риск не е известен. Повишен риск не е изключен за други антипсихотици или други популации пациенти. Рисперидон трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

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

На лекарите се препоръчва да оценяват рисковете и ползите от приложението на рисперидон при пациенти в старческа възраст с деменция, като вземат пред вид рисковите прогностични критерии за инсулт при всеки един пациент. Пациентите/настойниците, трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за признаци и симптоми на НМСС, 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 само за краткосрочно лечение на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, като допълнение към нефармакологичните подходи, когато те имат ограничена ефективност или не са ефикасни и когато има потенциален риск пациентите да бъдат опасни за самите тях или 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 титриране на дозата. В постмаркетинговия период, при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение е наблюдавана клинично значима хипотония. 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 проводимостта, дехидратация, хиповолемия, или мозъчно-съдова болест), и дозата трябва да бъде постепенно титрирана според препоръките (вж. точка 4.2). Ако се появи хипотония, трябва да се обмисли понижаване на дозата.

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

Събития на левкопения, неутропения и агранулоцитоза са съобщавани с антипсихотични средства, включително рисперидон. По време на пост-маркетинговото наблюдение се съобщава много рядко за поява на агранулоцитоза (<1/10 000 пациенти).

Пациентите с анамнеза за клинично значим нисък брой на белите кръвни клетки (WBC) или за лекарствено-предизвикана левкопения/неутропения, трябва да бъдат наблюдавани през първите няколко месеца от лечението и лечението с рисперидон трябва да се преустанови при първите признаци на клинично значимо спадане на WBC, при липса на други фактори, като причина. Пациенти с клинично значима неутропения, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за треска или други симптоми или признаци на инфекция и при появата на тези признаци и симптоми да се лекуват своевременно. При пациенти с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите <1 X 10⁹/L) лечението с рисперидон трябва да се преустанови и да се проследяват WBC до пълното им възстановяване.



Късна дискинезия/ Екстрапирамидни симптоми (КД/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 екстрапирамидни симптоми е рисков фактор за късна дискинезия. Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли спирането на всички антипсихотици.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно психостимулант (напр. метилфенидат) и рисперидон, тъй като могат да възникнат екстрапирамидни симптоми при адаптиране на дозата на едното или двете лекарства (вж. точка 4.5). Препоръчва се постепенно прекратяване на лечението със стимулант.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

След прием 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 стойности на серумната креатинфосфокиназа. Допълнителни признаци могат да бъдат миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. При това събитие, всички антипсихотици, включително рисперидон, трябва да бъдат преустановени.

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 (DLB). 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 екстрапирамидните симптоми може да включва объркване, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания.

Хипергликемия и захарен диабет

По време на лечение с рисперидон се съобщава за хипергликемия, захарен диабет и обостряне на съществуващ отпреди диабет. В някои случаи е наблюдавано предшествашо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Много рядко съобщенията са свързани с кетоацидоза и рядко с диабетна кома. Съгласно използваните ръководства за лечение с антипсихотици се препоръчва подходящо клинично мониториране. Пациентите, лекувани с който и да е атипичен антипсихотик, включително Сперидан, трябва да се наблюдават за симптоми на хипергликемия (например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост); пациентите със захарен диабет трябва да се наблюдават редовно за влошаване на глюкозния контрол.

Повишаване на телесното тегло

При употребата на рисперидон се съобщава за значително повишаване на телесното тегло. Телесното тегло трябва да се наблюдава редовно.

Хиперпролактинемия

Проучвания с тъканни култури показват, че растежът на клетки при тумор на гърдата при човека може да се стимулира от пролактин. Макар че не е ясна връзката с приложението на антипсихотици, доколкото е доказано в клинични и епидемиологични проучвания, препоръчва се повишено внимание при пациенти със съответната анамнеза. Рисперидон трябва да се прилага внимателно при пациенти с предшестваша 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. Като 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 аритмогенни ефекти, както и при едновременната употреба на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала.

Гърчове

Рisperидон трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално могат да намалят гърчовия праг.

Приапизъм

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

Регулиране на телесната температура

Смята се, че антипсихотиците отнемат способността на организма да понижава телесната температура. Добре е да се вземат съответни мерки, когато рisperидон 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 дехидратиране.

Антиеметичен ефект

В предклиничните проучвания с рisperидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се прояви при хора, той може да замаскира признаците и симптомите на предозиране с определени лекарства или на състояния, като чревна обструкция, синдром на Reye или мозъчен тумор.

Бъбречно и чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане способността да елиминират активната антипсихотична фракция е по-малка, отколкото при възрастни с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена чернодробна функция плазмената концентрация на свободната фракция на рisperидон е повишена (вж. точка 4.2).

Венозен тромбоемболизъм (VTE)

Съобщавани са случаи на венозен тромбоемболизъм (VTE) при употребата на антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите лекувани с антипсихотици често са с придружаващи рискови фактори за VTE, необходимо е всички възможни рискови фактори за VTE да бъдат определени преди началото на терапията с рisperидон и да се предприемат превантивни мерки.

Интраоперативен Флопи ирис синдром (Floppy Iris Syndrome)

По време на операция на катаракта при пациенти, лекувани с α_1 -адренергични антагонисти, включително рisperидон е наблюдаван интраоперативен Floppy Iris Syndrome (IFIS) (вж. точка 4.8).

IFIS може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията. Преди операцията очният хирург трябва да е наясно за предишна или настояща употреба на α_1 -адренергични антагонисти. Потенциалната полза от прекратяването на α_1 блокиращата терапията преди операция на катаракта не е установена и трябва да бъде преценена спрямо риска от спиране на терапията с антипсихотици.

Педиатрична популация

Преди изписване на рisperидон на деца или юноши с поведенчески разстройства трябва цялостно оценяване за физикални и социални причини на агресивното поведение като например причиняване на болка или несъответстващи на средата искания.



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 би могло да подобри въздействието на седацията върху способността за внимание на децата и юношите.

Рисперидон се свързва със средно увеличение на телесното тегло и индекса на телесната маса (ИТМ). Препоръчват се измерване на изходното тегло преди лечението и редовен мониторинг на теглото. Промените в ръста при дългосрочни, екстензивни, открити клинични проучвания, са в рамките на нормата, очаквана за възрастта. Ефектите върху половото съзряване и ръста при продължително 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, полово съзряване, контрол на менструацията и други потенциално свързани с пролактина ефекти.

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

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

Помощни вещества

Филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени дефекти като непоносимост към галактоза, дефицит на Lapp лактаза или на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Както с други антипсихотици трябва внимателно да се обмисля предписване на рисперидон с други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала, като антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, 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), брадикардия, или такива, които инхибират чернодробния метаболизъм на рисперидон. Този списък е примерен, а не изчерпателен.

Потенциал на рисперидон да повлиява други лекарствени продукти

Рисперидон трябва да се употребява с повишено внимание в комбинация с други централно действащи вещества, особено алкохол, опиати, антихистамини и бензодиазепини, поради повишеният риск от седиране.

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 от всяко лекарство.

Клинично значима хипотония е наблюдавана в постмаркетинговия период при едновременно прилагане на рисперидон с антихипертензивно лечение.

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

Потенциал на другите лекарствени продукти да повлияват 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 P-гликопротеина. Когато се започва или спира лечение с карбамазепин или с други индуктори на чернодробния ензим CYP 3A4 /P-гликопротеина (P-gr), лекарят трябва да преоцени дозировката на рисперидон.

Флуоксетин и пароксетин, които са инхибитори на CYP 2D6, повишават плазмената концентрация на рисперидон, но в по-малка степен тази на антипсихотичната фракция. Очаква се, че други инхибитори на CYP 2D6 като хинидин, могат да повлияят плазмената концентрация на рисперидон по подобен начин. Когато се започва или преустановява едновременно лечение с флуоксетин или пароксетин, лекарят трябва да подложи на преценка дозировката на рисперидон.

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

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

Фенотиазините, трицикличните антидепресанти и някои бета-блокери могат да повишат плазмената концентрация на рисперидон, но не и на активната антипсихотична фракция. Амитриптилин не повлиява фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракция. Циметидин и ранитидин повишават бионаличността на рисперидон, но само незначително тази на активната антипсихотична фракция. Еритромицин, който е инхибитор на CYP 3A4, не променя фармакокинетиката на рисперидон, нито на активната антипсихотична фракция.

Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с рисперидон може да предизвика екстрапирамидни симптоми при адаптиране на дозата на едното или двете лекарства (вж. точка 4.4).

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

Вижте точка 4.4 относно повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция, приемащи едновременно с това фуросемид.

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност, кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на рисперидон при бременни жени. Рисперидон не е тератогенен при проучвания с животни, но са наблюдавани други видове токсичност върху репродуктивната система (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Новородени, изложени на антипсихотици (вкл. рисперидон) по време на третия триместър от бременността са изложени на риск от нежелани лекарствени реакции, вкл. екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Съществуват съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или нарушено хранене. Следователно, новородените трябва да се наблюдават внимателно.



Рисперидон 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 внезапно.

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 при хора в малки количества. Няма налични данни за нежелани лекарствени реакции при кърмачета. Ето защо, ползата от кърменето трябва да се съпоставя с потенциалния риск за детето.

Фертилитет

Подобно на други лекарства, които антагонизират допаминовите D2 рецептори, рисперидон повишава пролактиновите нива. Хиперпролактинемията може да потисне хипоталамичния гонадотропин-релизинг хормон (GnRH), което води до намаляване на секрецията на гонадотропин от хипофизата. Вследствие на това може да се потисне репродуктивната функция на половите жлези чрез нарушаване на стероидогенезата и при жени и при мъже.

Не са наблюдавани релевантни ефекти в неклиничните проучвания.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и за работа с машини

Рисперидон 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 лекарствения продукт.

4.8 Нежелани реакции

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

НЛР, за които се счита, че са дозозависими са паркинсонизъм и акатизия.

По-долу следват всички НЛР, съобщавани с рисперидон в клинични проучвания и през постмаркетинговия период, като честотата е определена от клиничните проучвания с рисперидон. Прилагат се следните термини за честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органични класове	Нежелани лекарствени реакции				
	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации		Пневмония, бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, синусит, инфекции на пикочните пътища, ушни инфекции, грип	инфекция на дихателните пътища, цистит, инфекции на очите, тонзилит, онихомикоза, целулит локална инфекция, вирусна инфекция, акародерматит	инфекция	



Нарушения на кръвта и лимфната система			неутропения, намален брой на белите кръвни клетки, тромбоцитопения, анемия, намален хематокрит, повишен брой еозинофили	агранулоцитоза ^c	
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност	анафилактична реакция ^c	
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия ^a		неадекватна секреция на антидиуретичния хормон, поява на глюкоза в урината	
Нарушения на метаболизма и храненето		повишаване на телото, повишен апетит, намален апетит	захарен диабет ^b , хипергликемия, полидипсия, намаляване на телото, анорексия, повишени стойности на холестерол в кръвта	водна интоксикация ^c , хипогликемия, хиперинсулинемия ^c , повишени стойности на триглицериди в кръвта	диабетна кетоацидоза
Психични нарушения	инсомния ^d	нарушения на съня, възбуда, депресия, тревожност	мания, състояние на объркваност, намалено либидо, нервност, кошмари	притъпен афект, аноргазмия	
Нарушения на нервната система	седация/сомнолентност, паркинсонизъм ^d , главоболие	акатизия ^d , дистония ^d , замаяност, дискинезия ^d , тремор	тардивна дискинезия, церебрална исхемия, нереагиране на стимули, загуба на съзнание, понижена степен на съзнание, гърч ^d , синкоп, психомоторна хиперактивност, нарушено равновесие, нарушена координация, ортостатичен световъртеж, нарушение на вниманието, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	невролептичен малигнен синдром, мозъчно-съдово нарушение, диабетна кома, тремор на главата	
Нарушения на очите		замъглено зрение, конюнктивит	фотофобия, сухота в очите, повишено съълзене, очна хиперемия	глаукома, нарушено движение на очите, въртене на очите, образуване на крусти по ръба на клепача, флопи ирис синдром (интраоперативно)	
Нарушения на ухото и лабиринта			вертиго, тинитус, болка в ушите		
Сърдечни нарушения		тахикардия	предсърдно мъждене, атриовентрикуларен блок, нарушена проводимост, удължено QT на електрокардиограмата,	синусова аритмия	



			брадикардия, промени в електрокардиограма, сърцебиене		
Съдови нарушения		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето	белодробна емболия, венозна тромбоза	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея, фаринголарингеална болка, кашлица, епистаксис, назална конгестия	аспирационна пневмония, белодробен застой, конгестия на дихателните пътища, хрипове, затруднено дишане, дисфония, дихателни нарушения	синдром на сънна апнея, хипервентиляция	
Стомашно-чревни нарушения		болка в областта на корема, дискомфорт в коремната област, повръщане, гадене, запек, диария, диспепсия, сухота в устата, зъбобол	фекална инконтиненция, фекалома, гастроентерит, дисфагия, метеоризъм	панкреатит, чревна обструкция, подуване на езика, хейлит	илеус
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, еритема	уртикария, пруритус, алопеция, хиперкератоза, екзема, суха кожа, промяна на цвета на кожата, акне, себореен дерматит, нарушение на кожата, кожни лезии	лекарствен обрив, пърхот	ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулни спазми, мускулно-скелетна болка, болка в гърба, артралгия	повишени стойности на креатининфосфокиназа-та, необичайна стойка, скованост на ставите, оток на ставите, мускулна слабост, болки във врата	рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		инконтиненция на урината	полакиурия, задръжка на урина, дизурия		
Състояния, свързани с бременността, родовия и следродовия период				Неонатален синдром на абстиненция ^c	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			еректилна дисфункция, нарушение на еякулацията, аменорея, менструални нарушения ^d , гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, вагинално течение	приапизъм ^e , забавяне на менструацията, оток на гърдата, уголемяване на гърдите, секрция от гърдите	



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		оток ^d , пирексия, болка в областта на гърдите, астения, умора, болка	оток на лицето, втрисане, повишена телесна температура, нарушена походка, жажда, дискомфорт в гърдите, неразположение, необичайно усещане, дискомфорт	хипотермия, понижена телесна температура, студени крайници, абстинентен синдром, индукция ^e	
Хепатобилиарни нарушения			повишени стойности на трансаминазите, повишени стойности на гама-глутамилтрансферазата, повишени стойности на чернодробните ензими	жълтеница	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали по време на интервенция		падане	болка при извършване на процедура		

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

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

^c Не са наблюдавани в клинични проучвания с Риспердал, но са наблюдавани в постмаркетинговия период с рисперидон.

^d Могат да се наблюдават екстрапирамидни нарушения: **паркинсонизъм** (обилна саливация, втвърдяване на скелетната мускулатура, паркинсонизъм, лигавене, ригидност като зъбчато колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулно напрежение, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка и абнормен рефлекс на глабелата, паркинсонов тремор при покой), **акатизия** (акатизия, неспокойствие, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), тремор, **дискинезия**, (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония. **Дистонията** включва дистония, мускулни спазми, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, контрактура на мускулите, блефароспазм, окулогирия, парализа на езика, лицеви спазми, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плевротонус, спазъм на езика и тризмус. Трябва да се отбележи, че са включени широк спектър от симптоми, но не е необходимо те да имат екстрапирамиден произход. **Безсънието** включва: затруднено заспиване, повърхностен сън. **Гърчът** включва: гранд мал гърчове. **Менструалните нарушения** са: нередовна менструация, олигоменорея. **Отокът** е: генерализиран оток, периферен оток, оток с хлътване при натиск.

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с лекарствени форми на палиперидон

Палиперидон е активен метаболит на рисперидона, следователно, профилите на нежеланите лекарствени реакции на тези лекарствени вещества (включително перорални и инжекционни форми) са взаимосвързани. В допълнение към посочените по-горе нежелани лекарствени реакции, при използването на продукти, съдържащи палиперидон е наблюдавана следната нежелана лекарствена реакция, която може да се очаква и при употреба на Сперидан.

Сърдечни нарушения: синдром на постурална ортостатична тахикардия



Ефекти на класа

Както и при всички други антипсихотици, в много редки случаи в постмаркетинговия период се съобщава за удължаване на QT интервала след прием на рисперидон. Други сърдечни ефекти от този клас, за които се съобщава при антипсихотиците, които удължават QT интервала са: камерна аритмия, камерно мъждене, камерна тахикардия, внезапна смърт, сърдечен арест и Torsades de Pointes.

Венозна тромбоемболия

При употреба на антипсихотични лекарства са наблюдавани случаи на венозна тромбоемболия, включително на белодробна емболия и на дълбока венозна тромбоза (с неизвестна честота).

Покачване на тегло

При сравнение на групи възрастни пациенти с шизофрения, отговарящи на критерия за покачване на тегло с $\geq 7\%$ от телесното тегло, третираните съответно с рисперидон и с плацебо в сборни 6- до 8-седмични плацебо контролирани клинични проучвания, се установява статистически значимо по-голямо покачване на тегло при групата с рисперидон (18%), в сравнение с групата с плацебо (9%). При събирателни плацебо контролирани 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остра мания, процентът на повишаване на теглото с $\geq 7\%$ в края на изследването е сравнимо при двете групи – рисперидон (2,5%) и плацебо (2,4%) – и е малко по-висок при активно-контролираната група (3,5%).

В популация на деца и юноши с поведенчески и други разстройства с деструктивно поведение, при дългосрочни проучвания теглото се увеличава средно със 7,3 kg след 12 месеца лечение. Очакваното покачване на тегло за здравите деца на възраст от 5 до 12 години е 3 до 5 kg годишно. От 12 до 16 години това покачване на тегло от 3 до 5 kg годишно се поддържа при момчетата, докато момчетата наддават приблизително 5 kg годишно.

Допълнителна информация за специални популации 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 мозъчно-съдови 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

Като цяло се очаква видът на нежеланите лекарствени реакции при деца да бъде подобен на тези, наблюдавани при възрастни пациенти.

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции с честота $\geq 5\%$ при педиатрични пациенти (на възраст от 5 до 17 години), които се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при клинични изследвания при възрастни: сънливост/седиране, 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 израстването на височина все още не е достатъчно проучен (вж. точка 4.4, подточка "Деца и юноши").

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-общо, съобщаваните признаци и симптоми са вследствие от по-силно изразяване на известните фармакологични ефекти на рисперидон и могат да бъдат: сънливост и седиране, тахикардия и хипотония, и екстрапирамидни симптоми. При предозиране се съобщава за удължаване на QT-интервала и за гърчове. За Torsade de Pointes се съобщава при комбинирано предозиране на рисперидон и пароксетин.

При остро предозиране, 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 извърши стомашен лаваж (след интубирането, ако пациентът е в безсъзнание); активен въглен заедно със слабители средства се прилагат 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 предприемат 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 приложат 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 алфа₁-адренергичните рецептори, и с по-нисък афинитет към H₁-хистаминергичните и алфа₂-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 катаlepsия, отколкото класическите антипсихотици. Балансираният централен серотонинов и допаминов антагонизъм могат 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

Клинична ефикасност

Шизофрения

Ефективността на рисперидон при краткосрочно лечение на шизофрения е установена в четири изследвания, с продължителност от 4 до 8 седмици, при които са включени 2500 пациенти.



които отговарят на критериите за шизофрения, определени в DSM-IV. В едно 6-седмично, плацебо контролирано клинично проучване, което включва титриране 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, приложени 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 (1, 4, 8, 12, и 16 mg дневно, приложени 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, приложени 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 поява на рецидив в сравнение с групата на пациентите на лечение с халоперидол.

Манийни епизоди при биполарни разстройства

Ефикасността на монотерапията с рисперидон при непосредствено лечение на манийните епизоди, свързани с биполарно разстройство I, са демонстрирани в три двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания на монотерапията при приблизително 820 пациенти, които имат биполарно 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 върху предварително определения първичен краен показател (крайна точка), т.е. промяната на общия сбор от оценъчната скала за мания на Young [YMRS] от изходното ниво до третата седмица. Вторичните показатели за ефикасност са обикновено в съответствие с първичния показател. 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 изследвания 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 биполарно 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 валпроат, 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 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 1150 пациенти в старческа възраст с умерена до тежка деменция. Едното изследване 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 психозата 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 на мини-изследването на психичния 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 краткотрайно лечение на 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 на деструктивно поведенческо разстройство (DBD), 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 подскалата за Проблемно поведение от Формуляра за класиране на детското поведение на Nisonger (N-CBRF).

5.2 Фармакокинетични свойства

Рисперидон се метаболизира до 9-хидрокси-рисперидон, който има подобна фармакологична активност като рисперидон (вж. Биотрансформация и елиминиране).

Абсорбция

Рисперидон се абсорбира напълно след перорален прием, като достига максимална плазмена концентрация за 1 до 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на рисперидон е 70% (CV=25%). Относителната перорална бионаличност на рисперидон от таблетката 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. Равновесни концентрации за рисперидон се достигат за 1 ден при повечето пациенти. Равновесни концентрации 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 метаболити CYP 2D6 бързо превръщат рисперидона в 9-хидрокси-рисперидон, докато слабите метаболити CYP 2D6 го превръщат много по-бавно. Въпреки че екстензивните метаболити имат по-ниска концентрация на рисперидон и по-висока концентрация на 9-хидрокси-рисперидон от слабите метаболити, 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 метаболизатори на CYP 2D6.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилирането. Изследвания *in vitro* на човешките чернодробни микрозоми показват, че рисперидон в клинично значима концентрация не инхибира значително метаболизма на лекарствата, които се метаболизират от цитохром P450 изоензимите, включително CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Една седмица след приемането, 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 перорално приложение 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/нелинейност

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 децата са подобни на тези при възрастните.

Пол, раса и тютюнопушене

Популационен 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

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 плъхове са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху размножителното поведение 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 върху млади плъхове, се наблюдава повишена смъртност при малките и забавяне на физическото развитие. В 40-седмично проучване с млади кучета е наблюдавано забавено полово съзряване. Въз основа на данните от AUC растежът на дългите кости не е засегнат при кучета в периода на растеж след експозиция 3,6 пъти над максималната експозиция за хора (1,5 mg/дневно).



периода на растеж се наблюдават ефекти върху дългите кости и половото съзряване при експозиция 15 пъти над максималната за хора.

В серия от изследвания рисперидон не показва генотоксичност. При перорални проучвания на канцерогенността на рисперидон 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 рисперидон могат да предизвикат удължаване на QT-интервала, което теоретично се свързва с повишения риск от Torsade de Pointes при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Безводна лактоза
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано нишесте
Магнезиев стеарат
Състав на таблетното покритие
Опадрай суспензия:
Хипромелоза
Макрогол 6000
Титанов диоксид
Бял опадрай 03F28470

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сперидан филмирани таблетки се опаковат по 10 броя таблетки в блистер PVC/PVDC/Al фолио, по 3 блистера в кутия.

Сперидан филмирани таблетки се опаковат по 30 броя таблетки в бутилка от полиетилен със защитена от деца капачка; по 1 бутилка в кутия.

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

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сперидап 1 mg рег. № 20070070
Сперидап 2 mg рег. № 20070071
Сперидап 3 mg рег. № 20070072
Сперидап 4 mg рег. № 20070073

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

Дата на първо разрешаване: 08.08.2007 г.
Дата на последно подновяване: 06.08.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.01.2021

