

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА



Rissar[®] 1 mg филм таблете



Rissar[®] 2 mg филм таблете



Rissar[®] 3 mg филм таблете

ИНН: risperidon

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Rissar 1 mg филм таблета:

Једна филм таблета садржи 1 mg рисперидона.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: једна таблета садржи 40 mg лактоза, монохидрата.

Rissar 2 mg филм таблета:

Једна филм таблета садржи 2 mg рисперидона.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством: једна таблета садржи 100 mg лактоза, монохидрат; боја sunset yellow Al. Lake FCF (E110).

Rissar 3 mg филм таблета:

Једна филм таблета садржи 3 mg рисперидона.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством: једна таблета садржи 100 mg лактоза, монохидрата.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблете

Rissar 1 mg филм таблета:

Округле, биконвексне филм таблете беле боје.

Rissar 2 mg филм таблета:

Округле, биконвексне филм таблете жуто-наранџасте боје, са подеоном линијом на једној страни.

Подеона линија служи само да олакша ломљење таблете да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

Rissar 3 mg филм таблета:

Округле, биконвексне филм таблете жуте боје, са подеоном линијом на једној страни.

Подеона линија служи само да олакша ломљење таблете да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Лек Rissar је индикован у терапији схизофреније.

Лек Rissar је индикован у терапији умерених и тешких маничних епизода повезаних са биполарним поремећајем.

Лек Rissar је индикован за краткотрајну терапију (до 6 недеља) перзистентне агресије код пацијената са умереном до тешком деменцијом Алцхајмеровог типа који не реагују на нефармаколошки приступ и када постоји ризик за самоповређивање или повређивање других.

Лек Rissar је индикован за краткотрајну симптоматску терапију (до 6 недеља) перзистентне агресије у поремећају понашања код деце узраста 5 или више година и адолесцената са интелигенцијом испод просека или менталном ретардацијом дијагностикованом према DSM-IV критеријумима, код којих тежина агресије или други облици поремећаја понашања захтевају фармаколошку терапију. Фармаколошка терапија треба да буде саставни део свеобухватнијег програма лечења, укључујући и психосоцијалну и едукациону интервенцију. Препоручује се да рисперидон прописује лекар специјалиста дечје неурологије или адолесцентни психијатри или лекари који добро познају методе лечења поремећаја понашања код деце и адолесцената.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Схизофренија

Одрасли

Лек Rissar се може давати једном или два пута на дан.

Почиње се дозом од 2 mg/дан. Доза се може повећати другог дана на 4 mg. После тога, доза може остати непромењена или се даље прилагођава по потреби за сваког пацијента. Највећем броју пацијената одговара доза од 4 до 6 mg/дан. Код неких пацијената може бити потребна спорија титрација дозе и нижа почетна доза и доза одржавања.

Дозе изнад 10 mg/дан се нису показале ефикаснијим од мањих доза, а могу изазвати повећану учесталост екстрапирамидалних симптома. Безбедност примене доза већих од 16 mg/дан није испитана, тако да се њихова примена не препоручује.

Старији пацијенти

Препоручена почетна доза је 0,5 mg* два пута на дан. Ова доза се може прилагодити према потреби пацијента повећањем од по 0,5 mg* два пута на дан до 1 до 2 mg два пута на дан.

Педијатриска популација

Примена рисперидона код деце са схизофренијом, млађе од 18 година, се не препоручује услед недостатка података о ефикасности.

Маничне епизоде у биполарном поремећају

Одрасли

Лек Rissar треба применити једном дневно, са почетном дозом од 2 mg рисперидона. Уколико је индиковано, дозу треба прилагођавати повећањем од 1 mg дневно, у временским интервалима који нису краћи од 24 сата. Рисперидон се може применити у флексибилним дозама, у опсегу од 1 до 6 mg/дневно, у циљу оптимизације степена ефикасности и подношљивости лека Rissar код сваког пацијента. Примена дневне дозе изнад 6 mg рисперидона није испитана код пацијената са маничним епизодама.

Као и у случају других симптоматских терапија, континуирана примена лека Rissar се мора проценити и размотрити у више наврата у даљем току терапије.

Старији пацијенти

Препоручена почетна доза је 0,5 mg* два пута на дан. Ова доза се може прилагодити према потреби пацијента повећањем од по 0,5 mg* два пута на дан од 1 до 2 mg два пута на дан. С обзиром на ограничено клиничко искуство код старијих особа, потребан је опрез.

Педијатријска популација

Примена рисперидона код деце са манијом код биполарног поремећаја, млађе од 18 година, се не препоручује услед недостатка података о ефикасности.

Перзистентна агресија код пацијената са умереном до тешком деменцијом Алцхајмеровог типа

Препоручена почетна доза је 0,25 mg* два пута на дан. Уколико је неопходно, ова доза се може прилагодити према потреби пацијента повећањем од по 0,25 mg* два пута на дан, не учесталије од сваког другог дана. Оптимална доза, код већине пацијената, износи 0,5 mg* два пута на дан. Ипак, код одређеног броја пацијената се побољшање јавља након примене дозе до 1 mg два пута на дан.

Лек Rissar не треба користити дуже од 6 недеља код пацијената са перзистентном агресијом у деменцији Алцхајмеровог типа. У току терапије, пацијенте треба често и редовно прегледати уз разматрање потребе за настављањем терапије.

Поремећај понашања

Деца и адолесценсти узраста од 5 до 18 година

Код особа ≥ 50 kg препоручена почетна доза је 0,5 mg* једном на дан. Уколико је неопходно, ова доза се може прилагодити према потреби пацијента повећањем од 0,5 mg* једном на дан, не учесталије од сваког другог дана. Оптимална доза код већине пацијената износи 1 mg једном на дан. Међутим, код неких пацијената се побољшање јавља након примене дозе од 0,5 mg* једном дневно, док је код других неопходно применити дозу од 1,5 mg* једном дневно. Код особа < 50 kg, препоручена почетна доза је 0,25 mg* једном на дан. Уколико је неопходно, ова доза се може прилагодити према потреби пацијента повећањем од 0,25 mg* једном на дан, не учесталије од сваког другог дана. Оптимална доза, код већине пацијената, износи 0,5 mg* једном на дан. Међутим, код неких пацијената се побољшање јавља након примене дозе од 0,25 mg* једном дневно, док је код других неопходно применити дозе од 0,75 mg* једном дневно.

Као и у случају других симптоматских терапија, континуирана примена лека Rissar се мора проценити и размотрити у више наврата у даљем току терапије.

Примена рисперидона код деце са овим поремећајем, млађе од 5 година, се не препоручује услед недостатка искуства примене у овом узрасту.

Оштећење функције бубрега и јетре

Пацијенти са оштећењем функције бубрега имају мању способност елиминације активне фракције с антипсихотичким дејством него одрасли са нормалном бубрежном функцијом. Код пацијената са оштећењем функције јетре долази до повећања концентрације слободне фракције рисперидона у плазми.

Без обзира на индикацију, код пацијената са оштећењем функције бубрега и јетре, почетну и наредне дозе треба смањити на пола, а титрација дозе треба да буде спорија.

Лек Rissar код ових група пацијената, треба примењивати са опрезом.

Начин примене

Лек Rissar намењен је за оралну примену. Храна не утиче на ресорпцију лека Rissar. Приликом прекида терапије, препоручује се постепено укидање лека. Акутни симптоми обуставе лека, укључујући наузеју, повраћање, знојење и инсомнију, веома ретко су пријављивани након наглог престанка примене високих доза антипсихотика (видети одељак 4.8). Може доћи до поновне појаве психотичних симптома, а пријављене су и појаве невољних покрета (као што су акатизија, дистонија и дискинезија).

Прелаз са других антипсихотика

Уколико је медицински оправдано, током увођења рисперидона препоручује се постепено укидање претходне терапије. Такође, ако је то медицински оправдано, при преласку са лечења антипсихотика у облику депо-препарата, прва доза лека Rissar се даје у тренутку када би требало применити следећу дозу депо-инјекције. Потребу за настављањем већ започетог лечења антипаркинсонцима треба проценити у више наврата у даљем току терапије.

Лек Rissar је у Републици Србији регистрован у јачини од 1 mg, 2 mg, 3 mg. Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе, па се дозе од 0,25mg, 0,5mg, 0,75mg и 1,5mg не могу постићи.

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на рисперидон или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Старији пацијенти са деменцијом

Повећан морталитет код старијих пацијената са деменцијом

Мета-анализом 17 плацебо-контролисаних клиничких испитивања у којима су испитивани атипични антипсихотици, укључујући и рисперидон, примећен је пораст морталитета код старијих пацијената са деменцијом који су лечени атипичним антипсихотикама у поређењу са плацебом. У плацебо-контролисаним клиничким испитивањима лека рисперидон, у овој популацији, инциденца морталитета код пацијената лечених леком рисперидон била је 4%, у односу на 3,1% колико је она износила код пацијената који су примали плацебо. Степен вероватноће (95% интервала поузданости) износио је 1,21 (0,7; 2,1). Просечна старост (распон) пацијената који су преминули износила је 86 година (у распону од 67 до 100 година). Подаци из две велике студије показују да старији пацијенти са деменцијом, лечени конвенционалним антипсихотикама имају такође благо повећан ризик од смрти у односу на оне без терапије. Недовољно је података да би се тачно проценила стопа ризика док је узрок повећаног ризика непознат. Није јасно да ли се узрок повишеног морталитета може приписати антипсихотичним лековима или неким карактеристикама пацијената.

Истовремена употреба са фуросемидом

У плацебо-контролисаним клиничким испитивањима лека рисперидон, код старијих пацијената са деменцијом, већа инциденца морталитета је примећена код пацијената који су истовремено лечени фуросемидом и рисперидоном (7,3%; просечна старост 89 година, у распону од 75-97 година) у поређењу са групом пацијената лечених само рисперидоном (3,1%; просечна старост 84 године, у распону од 70-96 година) или само фуросемидом (4,1%; просечна старост 80 година, у распону од 67-90 година). Повећан морталитет у групи пацијената лечених истовремено и рисперидоном и фуросемидом запажен је у два од четири спроведена клиничка испитивања. Истовремена употреба

рисперидона и других диуретика (углавном тиазидних диуретика примењених у малим дозама) није показала сличне резултате.

Патофизиолошки механизам који би могао да објасни овај налаз није утврђен, а такође ни сигуран узрок смрти. Ипак, треба бити опрезан и размотрити однос ризика и користи ове комбинације лекова или истовремене примене са другим јаким диуретикима, при доношењу одлуке о примени. Повећање инциденце морталитета код пацијената који су лечени другим диуретикима у комбинацији са рисперидоном није запажено. Без обзира на терапију, дехидратација је уочена као општи фактор ризика за морталитет и зато је треба пажљиво избегавати код старијих дементних пацијената.

Цереброваскуларни нежељени догађаји (енгл. *cerebrovascular adverse events, CVAE*)

У рандомизованим плацебо-контролисаним клиничким испитивањима, код пацијената са деменцијом који су примали неки атипичан антипсихотик запажен је значајно већи ризик (око 3 пута већи) од цереброваскуларних нежељених догађаја. Прикупљени подаци из шест плацебо-контролисаних студија са леком рисперидон код углавном старијих пацијената (>65 година) са деменцијом указују да се цереброваскуларни нежељени догађаји (озбиљни и неозбиљни, комбиновани) јављају код 3,3% (33/1009) пацијената који су примали рисперидон и 1,2% (8/712) пацијената који су примали плацебо. Степен вероватноће (95% интервал поузданости) износио је 2,96 (1,34;7,50). Механизам овог повећаног ризика није утврђен. Повећан ризик се не може искључити за настанак цереброваскуларних нежељених догађаја код примене других антипсихотичних лекова или код остале популације пацијената. Лек Rissar треба употребљавати са опрезом код пацијената са ризиком од можданог удара.

Ризик за настанак цереброваскуларних нежељених догађаја је био значајно већи код пацијената са комбинованим или васкуларним типом деменције у односу на деменцију Алцхајмеровог типа. Због тога рисперидон не треба давати пацијентима са другим типовима деменције, осим код пацијената са Алцхајмеровим типом деменције.

Лекар треба пажљиво да размотри однос користи и ризика код старијих пацијената са деменцијом пре примене лека рисперидон, узимајућу у обзир друге факторе ризика за настанак цереброваскуларног инсульта код сваког пацијента појединачно. Пацијенти/старатељи треба одмах да пријаве знаке и симптоме потенцијалних цереброваскуларних нежељених догађаја, као што су изненадна слабост, утрнулост лица, руку или ногу, проблеми са говором или видом. Без одлагања треба размотрити све терапијске опције, укључујући прекид терапије рисперидоном.

Лек Rissar је индикуван за краткотрајно симптоматско лечење перзистентне агресије код пацијената са умереном до озбиљном деменцијом Алцхајмеровог типа као допуна нефармаколошким приступима лечења који су имали ограничену или недовољну ефикасност и када постоји ризик од самоповређивања или повређивања других.

Пацијенте треба редовно пратити и поново размотрити потребу за наставак терапије.

Ортостатска хипотензија

Како рисперидон делује блокадом алфа-адренергичних рецептора, може доћи до (ортостатске) хипотензије, нарочито у почетној фази титрирања дозе. Током заједничке употребе рисперидона и антихипертензивне терапије током постмаркетиншког периода примећена је клинички значајна хипотензија.

Лек Rissar треба примењивати са опрезом код пацијената са познатим кардиоваскуларним обољењем (нпр. срчана слабост, инфаркт миокарда, абнормалности спровођења импулса срца, дехидратација, хиповолемија или цереброваскуларно обољење). Дозу, као што је и препоручено, треба постепено титрирати (видети одељак 4.2 Дозирање и начин примене). Уколико се код пацијента констатује значајна ортостатска хипотензија која перзистира, треба проценити однос користи и ризика даље терапије леком Rissar.

Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза

Пријављени су случајеви леукопеније, неутропеније и агранулоцитозе при употреби антипсихотика укључујући и рисперидон. Агранулоцитоза је била пријављена веома ретко (< 1/10000 пацијента) током постмаркетиншког периода.

Пацијенте са историјом клинички значајног малог броја белих крвних зрнаца (енгл. *white blood cell*, WBC) или леком изазване леукопеније/неутропеније треба пратити током првих неколико месеци терапије и треба узети у разматрање прекид терапије рисперидоном при појави првог знака клинички значајног пада броја белих крвних зрнаца (WBC) у одсуству других узрочних фактора.

Пацијенте са клинички значајном неутропенијом треба пажљиво пратити због могуће појаве повишене телесне температуре и других знакова инфекције и одговарајуће их третирати ако се такви симптоми појаве. Пацијентима са тешком неутропенијом (апсолутна вредност неутрофила < 1 X 10⁹/L) треба прекинути терапију леком Rissar, а број белих крвних зрнаца (WBC) треба да се прати до опоравка.

Тардивна дискинезија/екстрапирамедални симптоми (TD/EPS)

Лекови који блокирају допаминске рецепторе могу изазвати тардивну дискинезију која се карактерише ритмичким невољним покретима, најчешће језика и/или лица. Показано је да појава екстрапирамедалних симптома представља фактор ризика за настанак тардивне дискинезије. Ако се појаве знаци и симптоми тардивне дискинезије, треба размотрити могућност прекидања терапије свим антипсихотикама.

Опрез је неопходан код пацијената који истовремено у терапији добијају оба лека, психостимулансе (укључујући метилфенидат) и рисперидон, јер екстрапирамедални симптоми могу настати приликом прилагођавања дозе једног или оба лека. Препоручује се постепен прекид терапије стимулансом (видети одељак 4.5).

Неуролептички малигни синдром (NMS)

Познато је да употреба антипсихотика може довести до појаве неуролептичког малигног синдрома, који се карактерише хипертермијом, ригидитетом мишића, аутономном нестабилношћу, поремећајем свести и повећаним вредностима креатин фосфокиназе у серуму. Додатни знаци могу укључивати миоглобинурију (рабдомиолиза) и акутну бубрежну инсуфицијенцију. У овом случају, треба прекинути терапију свим антипсихотикама, укључујући и лек Rissar.

Паркинсонова болест и деменција са присуством Левијевих телашаца (енгл. *dementia with Lewy bodies*, DLB)

Приликом прописивања антипсихотика пацијентима са Паркинсоновом болешћу или деменцијом са Левијевим телашцима, укључујући и лек Rissar, лекари треба да процене однос ризика и користи пошто је код обе групе пацијената повећан ризик од настанка неуролептичког малигног синдрома, а код ових пацијената, такође, постоји повећана осетљивост према антипсихотичким лековима. Паркинсонова болест се може погоршати применом рисперидона. Повећана осетљивост на антипсихотике се манифестује конфузијом, умереним до јаким смањењем пажње са смањеним осећајем бола, постуралном нестабилношћу са честим падовима, уз екстрапирамедалне симптоме.

Хипергликемија и дијабетес мелитус

Хипергликемија, дијабетес мелитус или погоршање постојећег дијабетеса, јавља се ретко у току лечења леком Rissar. У неким случајевима постојало је повећање телесне масе, што може представљати предиспонирајући фактор ризика. Веома ретко је постојала придружена кетоацидоза и ретко дијабетична кома. Саветује се одговарајући клинички мониторинг у складу са усвојеним водичима о примени антипсихотика. Код пацијената лечених било којим атипичним антипсихотиком, укључујући и рисперидон, требало би пратити могућу појаву симптома хипергликемије (попут полидипсије, полиурије, полифагије и слабости), као и код пацијената са дијабетес мелитусом код којих је потребна редовна контрола гликемије.

Повећање телесне масе

Значајно повећање телесне масе је пријављено приликом примене лека Rissar. У току терапије треба редовно пратити телесну масу.

Хиперпролактинемија

Хиперпролактинемија је често нежељено дејство терапије рисперидоном. Препоручује се процена нивоа пролактина у плазми код пацијената са доказима могућих нежељених дејстава повезаних са пролактином (нпр гинекомастија, менструални поремећаји, ановулација, поремећај плодности, смањен либидо, еректилна дисфункција, галактореја).

Испитивања на културама ткива указују да раст ћелија тумора дојке код људи може бити стимулисан пролактином. Иако до сада у клиничким и епидемиолошким студијама није била показана повезаност са применом антипсихотика, саветује се опрез код пацијената са релевантном историјом болести. Лек Rissar треба користити са опрезом код пацијената са већ постојећом хиперпролактинемијом и код пацијената са пролактин зависним туморима.

Продужење QT интервала

Продужење QT интервала је пријављивано веома ретко током постмаркетиншког периода. Као и код других антипсихотика, рисперидон треба користити са опрезом код пацијената са познатим кардиоваскуларним обољењем, породичном анамнезом продужења QT интервала, брадикардијом или електролитним дисбалансом (хипокалијемија, хипомагнезијемија), јер се може повећати ризик од настанка аритмогених ефеката, као и код заједничке употребе рисперидона са лековима за које се зна да продужавају QT интервал.

Епилептични напади

Препоручује се опрез када се лек примењује код пацијената са епилепсијом или код осталих стања која могу снизити праг за настанак конвулзија.

Пријапизам

Пријапизам се може јавити током терапије леком Rissar, због ефекта блокаде алфа-адренергичких рецептора.

Регулација телесне температуре

Немогућност организма да одржи нормалну телесну температуру, приписује се деловању антипсихотичних лекова. Препоручује се адекватна нега када се лек Rissar прописује пацијентима који ће бити изложени стањима која могу допринети повећању телесне температуре нпр. напорно вежбање, излагање екстремним врућинама, истовремена примена са антихолинергичима, или дехидратација.

Антиеметички ефекат

У претклиничким студијама са рисперидоном уочен је антиеметички ефекат. Овај ефекат, уколико се јавља код људи, може маскирати знаке и симптоме предозирања неким лековима или стања као што је интестинална опструкција, *Reye's* синдром и тумор мозга.

Оштећење функције бубрега или јетре

Пацијенти са инсуфицијенцијом бубрега имају мање способности да елиминишу активну антипсихотичку фракцију него одрасли са нормалном функцијом бубрега. Пацијенти са оштећеном функцијом јетре имају повећану концентрацију слободне фракције рисперидона у плазми (видети одељак 4.2).

Венска тромбоемболија

Пријављени су случајеви венске тромбоемболије (ВТЕ) приликом употребе антипсихотика. С обзиром да пацијенти који су на терапији антипсихотикама често имају присутне и стечене факторе ризика за ВТЕ, сви могући фактори ризика за ВТЕ треба да се идентификују пре и током лечења леком Rissag и треба применити све превентивне мере.

Интраоперативни floppy iris синдром

Интраоперативни *floppy iris* синдром (IFIS) је примећен током операције катаракте код пацијената лечених лековима са ефектом алфа 1а-адренергичких антагониста, укључујући респеридон.

IFIS може повећати ризик од очних компликација у току и после операције. Офталмолошки хирург треба да буде упознат са тренутном или ранијом употребом лекова са ефектом алфа 1а-адренергичних антагониста пре саме операције. Потенцијална корист од прекида примене алфа 1 блокатора пре операције катаракте није успостављена и мора се одмерити у односу на ризик од прекида антипсихотичне терапије.

Педијатријска популација

Пре прописивања респеридона детету или адолесценту са поремећајем понашања потребно је целокупно обухватити физичке и социјалне разлоге агресивног понашања као што су бол и неодговарајући захтеви околине.

Седативни ефекат респеридона је потребно пажљиво пратити у овој популацији због могућих последица на способност учења. Промена времена примања лека респеридон може смањити ефекат седације на пажњу деце и адолесцената у време наставе.

Употреба респеридона је повезана са повећањем телесне масе и индекса телесне масе (ВМІ). Препоручује се праћење телесне масе на почетку терапије и редовно у току лечења.

Промене у висини биле су у границама норми према годинама старости у отвореном клиничком испитивању. Ефекти дуготрајне примене респеридона на полно сазревање и висину нису адекватно испитивани.

Због потенцијалног деловања продужене хиперпролактинемije на раст и полно сазревање деце и адолесцената потребна је редовна клиничка евалуација ендокринолошког статуса, укључујући мерења висине, телесне масе, полно сазревање, праћење менструалног циклуса и остале потенцијално пролактин-зависне ефекте.

Резултати добијени из мале постмаркетиншке опсервационе студије показали су да су испитаници старости између 8-16 година који су изложени респеридону, били просечно за око 3,0 до 4,8 cm виши од оних који су добијали друге атипичне антипсихотике. Ова студија није била адекватна за детерминисање да ли је изложеност респеридону имала било какав утицај на финалну висину одрасле особе, те да ли је резултат био због директног ефекта респеридона на раст костију или ефекта саме болести на раст костију или је резултат боље контроле саме болести која доводи до повећања линеарног раста.

Током терапије респеридоном потребно је спровођење редовних прегледа због екстрапирамидалних симптома и осталих поремећаја покрета.

Због посебних препорука за дозирање лека код деце и адолесцената видети одељак 4.2.

Помоћне супстанце

Филм таблете садрже лактозу. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

Филм таблете од 2 mg садрже боју оранж-жуто (E110), која може изазвати алергијске реакције.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Фармакодинамски повезане реакције

Лекови за које се зна да продужавају QT интервал

Као и са другим антипсихотицима, треба бити опрезан приликом прописивања рisperидона са лековима за које се зна да продужавају QT интервал, нпр. антиаритмици (нпр. кинидин, дизопирамид, прокаиnamид, пропафенон, амјодарон, соталол), трициклични антидепресиви (нпр. амитриптилин), тетрациклични антидепресиви (тј. мапротилин), неки антихистаминици, други антипсихотици, неки антималарици (нпр. кинин и мефлокин) као и са лековима који изазивају дисбаланс електролита (хипокалемија, хипомагнеземија), брадикардију или онима који инхибирају хепатички метаболизам рisperидона. Овај списак је индикативан, али не и коначан.

Лекови са дејством на централни нервни систем и алкохол

Треба бити опрезан ако се рisperидон даје у комбинацији са другим супстанцама и лековима који изражено делују на централни нервни систем посебно са алкохолом, опијатима, антихистаминицима и бензодиазепинима због повећаног ризика седације.

Леводопа и агонисти допамина

Рisperидон може антагонизовати дејства леводопе и других допаминских агониста. Ако се сматра да је истовремена употреба ових лекова неопходна, нарочито у терминалним стадијумима Паркинсонове болести, треба прописати најмању ефективну дозу сваког појединачног лека.

Психостимуланси

Комбинована употреба психостимуланаса (укључујући метилфенидат) са рisperидоном може довести до екстрапирамидалних симптома након промене терапије једног или оба лека (видети одељак 4.4).

Лекови са хипотензивним ефектом

Током заједничке употребе рisperидона и антихипертензивне терапије примећена је клинички значајна хипотензија у постмаркетиншком периоду.

Палиперидон

Истовремена употреба рisperидона са палиперидоном се не препоручује јер је палиперидон активни метаболит рisperидона и ова комбинација може довести до адитивне активне изложености антипсихотичној фракцији.

Фармакокинетичке интеракције

Храна не утиче на ресорпцију рisperидона.

Рisperидон се углавном метаболише преко CYP2D6, а у мањој мери преко CYP3A4 цитохрома. И рisperидон и његов активни метаболит 9-хидрокси-рisperидон су супстрати Р-гликопротеина (Р-gp). Супстанце које модификују активност CYP2D6 или супстанце које снажно инхибирају или индукују CYP3A4 и/или Р-gp активност, могу утицати на фармакокинетику активне фракције рisperидона са антипсихотичним ефектом.

Снажни CYP2D6 инхибитори

Истовремена примена рisperидона са снажним CYP2D6 инхибиторима, може повећати концентрацију рisperидона у плазми, али не и активне антипсихотичне фракције. Веће дозе снажних CYP2D6 инхибитора могу подићи концентрације активне антипсихотичке фракције рisperидона (нпр., пароксетин, видети испод). Очекује се да остали CYP2D6 инхибитори, као што је хинидин, могу на сличан начин утицати на концентрацију рisperидона у плазми. Када се започиње или обуставља упоредна примена пароксетина, хинидина или неких од других снажних CYP2D6 инхибитора, посебно код већих доза, лекар треба поново да процени да ли је дозирање леком Rissar адекватно.

СУР3А4 и/или Р-гр инхибитори

Истовремена примена рисперидона са снажним СУР3А4 и/или Р-гр инхибиторима може значајно повећати концентрацију антипсихотичне фракције рисперидона у плазми. Приликом започињања или прекида истовремене терапије итраконазола или другог снажног СУР3А4 и/или Р-гр инхибитора, лекар мора поново да процени дозирање леком Rissar.

СУР3А4 и/или Р-гр индуктори

Истовремена примена рисперидона са снажним СУР3А4 и/или Р-гр индукторима може смањити концентрацију активне антипсихотичне фракције рисперидона. Приликом започињања или прекида истовремене примене карбамазепина или другог снажног СУР3А4 и/или Р-гр индуктора, лекар мора поново да процени дозирање леком Rissar. СУР3А4 индуктори испољавају свој ефекат на временски зависан начин и могу трајати најмање две недеље до постизања максималног ефекта након увођења терапије. Такође, након обуставе терапије потребно је најмање две недеље да престане ефекат СУР3А4 индуктора.

Лекови који се у високом проценту везују за протеине плазме

Када се рисперидон узима истовремено са лековима који се у високом проценту везују за протеине плазме, не долази до клинички значајног одвајања лека од протеина плазме.

Код истовремене примене, потребно је прочитати информације о начину метаболизма и могућој потреби прилагођавања дозе.

Педијатријска популација

Студије интеракције су рађене само на одраслим пацијентима. Релевантност резултата ових студија за педијатријске пацијенте није познат.

Комбинована употреба психостимуланаса (нпр., метилфенидата) са рисперидоном код деце и адолесцената није утицала на фармакокинетику и ефикасност рисперидона.

Примери

Примери лекова који потенцијално могу ступити у интеракцију или за које је доказано да не ступају у интеракцију са рисперидоном наведени су испод:

Ефекти других лекова на фармакокинетику рисперидона

Антибактеријски лекови:

- Еритромицин, умерени инхибитор СУР3А4 и Р-гр не мења фармакокинетику рисперидона и активне фракције са антипсихотичним ефектом.
- Рифампицин, снажни индуктор СУР3А4 и Р-гр смањује концентрације активне фракције са антипсихотичним ефектом у плазми.

Антихолинестеразе:

- Донепезил и галантамин, супстрати СУР2D6 и СУР3А4, не показују клинички значајан утицај на фармакокинетику рисперидона и активне фракције са антипсихотичним ефектом.

Антиепилептици:

- Карбамазепин, снажни индуктор СУР3А4 и Р-гр смањује концентрације активне фракције рисперидона са антипсихотичним ефектом у плазми. Слични ефекти се уочавају са фенитоином и фенобарбиталом који такође индукују СУР3А4 хепатичке ензиме, као и Р-гликопротеин.
- Топирамат умерено редукује биорасположивост рисперидона, али не и активне фракције са антипсихотичним ефектом. Стога, ова интеракција је малог клиничког значаја.

Антифунгални лекови:

- Итраконазол, снажни инхибитор CYP3A4 и P-gp у дози од 200 mg/дан повећава плазма концентрацију активне фракције са антипсихотичним ефектом за око 70%, при дозама рисперидона од 2 до 8 mg/дневно.
- Кетоконазол, снажни инхибитор CYP3A4 и P-gp инхибитор, у дози од 200 mg/дан повећава плазма концентрацију рисперидона и смањује плазма концентрацију 9-хидрокси-рисперидона.

Антипсихотици:

- Фенотиазини могу повећати концентрацију рисперидона у плазми, али не и активне фракције са антипсихотичним ефектом.

Антивирусни лекови:

- инхибитори протеазе: нису доступни формални подаци из испитивања; међутим, пошто је ритонавир снажан инхибитор CYP3A4 и слаби CYP2D6 инхибитор и ритонавиrom појачани инхибитори протеазе потенцијално могу повећати концентрацију активне фракције рисперидона са антипсихотичним ефектом.

Бета блокатори:

- Неки бета-блокатори могу повећати концентрацију рисперидона у плазми, али не и активне антипсихотичке фракције.

Блокатори калцијумских канала:

- Верапамил, умерени инхибитор CYP3A4 и P-gp, повећава концентрацију рисперидона и активне фракције са антипсихотичним ефектом у плазми.

Гастроинтестинални лекови:

- Антагонисти H₂-рецептора: циметидин и ранитидин, оба слаби инхибитори CYP2D6 и CYP3A4, повећали су биорасположивост рисперидона, али само маргинално и активну антипсихотичну фракцију.

SSRI и трициклични антидепресиви:

- Флуоксетин, снажни инхибитор CYP2D6, повећава концентрацију рисперидона у плазми, али мање концентрацију активне фракције са антипсихотичним ефектом.
- Пароксетин, снажни инхибитор CYP2D6, повећава концентрацију рисперидона у плазми, али у дозама до 20 mg/дан, мање утиче на активну антипсихотичку фракцију. Међутим, веће дозе пароксетина могу повећати концентрацију активне фракције рисперидона са антипсихотичним ефектом.
- Трициклични антидепресиви могу повећати концентрацију рисперидона у плазми, али не и концентрацију активне фракције са антипсихотичним ефектом. Амитриптилин не утиче на фармакокинетику рисперидона ни активне антипсихотичне фракције.
- Сертралин, слаб CYP2D6 инхибитор и флувоксамин, слаб инхибитор CYP3A4, у дозама до 100 mg/дан нису повезани са клинички значајним променама концентрације активне фракције рисперидона. Међутим, дозе веће од 100 mg/дан сертралина или флувоксамина могу повећати концентрације активне фракције рисперидона са антипсихотичним ефектом.

Ефекат рисперидона на фармакокинетику других лекова

Антиепилептици:

- Рисперидон не показује клинички значајан ефекат на фармакокинетику валпроата или топирамата.

Антипсихотици:

- Арипипразол, супстрати CYP2D6 и CYP3A4: таблете или инјекције рисперидона не утичу на фармакокинетику ни арипипразола ни његовог активног метаболита, дехидроарипипразола.

Гликозиди дигиталиса:

- Рисперидон не показује клинички релевантан ефекат на фармакокинетику дигоксина.

Литијум:

- Рисперидон не показује клинички значајан ефекат на фармакокинетику литијума.

Истовремена употреба рисперидона и фуросемида

- Видети одељак 4.4 у вези са повећаном смртношћу код старијих пацијената са деменцијом повезаном са истовременом употребом фуросемида.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Не постоје адекватни подаци о употреби рисперидона код трудница. Рисперидон није показао тератогена својства у студијама на животињама али су запажени други типови репродуктивне токсичности (видети одељак 5.3). Потенцијални ризик за људе није познат.

Код новорођенчади која су изложена антипсихотицима (укључујући и рисперидон) током последњег триместра трудноће, постоји ризик од нежељених реакција након рођења, укључујући и екстрапирамедалне и/или апстиненцијалне симптоме који могу да варирају у озбиљности и дужини трајања. Постоје извештаји о узнемирености, хипертонији, хипотонији, тремору, сомноленцији, респираторном дистресу и поремећајима храњења. Сходно томе, новорођенчад чије су мајке током трећег триместра користиле рисперидон треба након рођења пажљиво пратити.

Употреба рисперидона се не препоручује током трудноће, осим у случајевима када је то апсолутно неопходно. Ако је услед трудноће неопходно прекинути терапију рисперидоном, то не би требало урадити нагло.

Дојење

У испитивањима на животињама, показано је да се рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон излучују у млеко. Такође је показано да се рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон у малој количини излучују и у мајчино млеко. Не постоје доступни подаци о нежељеним дејствима рисперидона код одојчади. Стога, лек Rissar треба примењивати у току дојења само у случају када је корист од дојења већа од потенцијалног ризика за одојче.

Плодност

Као и са другим лековима који антагонизују допаминске D2 рецепторе, и лек Rissar повећава ниво пролактина. Хиперпролактинемија може да супримира хипоталамусни GnRH, резултирајући смањеном секрецијом гонадотропина хипофизе. Ово за узврат може да инхибира репродуктивну функцију, смањењем стероидогенезе гонада код пацијената оба пола.

Није било релевантних ефеката уочених у претклиничким студијама.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Лек Rissar може минорно или умерено утицати на способност управљања возилима и руковања машинама због потенцијалног дејства на нервни систем и вид.

Стога, пацијенте треба упозорити да не возе и да не раде на машинама све док се не процени њихова индивидуална осетљивост на лек.

4.8. Нежељена дејства

Најчешће пријављивана нежељена дејства лека (инциденца више од 10%) су: паркинсонизам, седација/поспаност, главобоља и инсомнија.

Нежељене реакције које су се јавиле а дозно су зависне укључују паркинсонизам и акатизију.

Доле приказана нежељена дејства лека пријављивана су током клиничких испитивања и постмаркетиншког периода са респеридоном при чему је учесталост процењена из клиничких испитивања. Примењена је следећа терминологија и учесталост: веома често $\geq 1/10$, често $\geq 1/100$ до $< 1/10$, повремено $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, ретко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ и веома ретко $< 1/10000$.

У свакој групи, учесталост је приказана по опадајућем редоследу:

Инфекције и инфестације

Често: пнеумонија, бронхитис, инфекције горњег респираторног тракта, синуситис, инфекције уринарног тракта, инфекција уха, инфлуенца

Повремено: инфекције респираторног тракта, циститис, инфекција ока, тонзилитис, онихомикоза, целулитис, локализована инфекција, вирусна инфекција, акародерматитис

Ретко: инфекција.

Поремећаји крви и лимфног система

Повремено: неутропенија, смањење броја белих крвних зрнаца, тромбоцитопенија, анемија, смањење хематокрита, повећање броја еозинофила

Ретко: агранулоцитоза^c.

Поремећаји имунског система

Повремено: хиперсензитивност

Ретко: анафилактичка реакција^c.

Ендокрини поремећаји

Често: хиперпролактинемија^a

Ретко: неадекватна секреција антидиуретичког хормона, појава шећера у урину.

Поремећаји метаболизма и исхране

Често: повећање телесне масе, повећан апетит, смањен апетит

Повремено: дијабетес мелитус^b, хипергликемија, полидипсија, смањење телесне масе, анорексија, повећани нивои холестерола у крви

Ретко: интоксикација водом^c, хипогликемија, хиперинсулинемија^c, повећан ниво триглицерида у крви

Веома ретко: дијабетесна кетоацидоза.

Психијатријски поремећаји

Веома често: несаница^d

Често: поремећаји спавања, агитација, депресија, анксиозност

Повремено: манија, стање конфузије, смањен либидо, нервоза, ноћне море

Ретко: кататонија, заравњен афекат, аноргазмија, сомнамбулизам, поремећај исхране у вези са спавањем.

Поремећаји нервног система

Веома често: седација/сомноленција, паркинсонизам^d, главобоља

Често: акатизија^d, дистонија^d, вртоглавица, дискинезија^d, тремор.

Повремено: тардивна дискинезија, церебрална исхемија, нереаговање на надражаје, губитак свести, смањен ниво свести, конвулзија^d, синкопа, психомоторна хиперактивност, поремећај равнотеже, поремећај координације, постурална вртоглавица, поремећај концентрације, поремећај говора, дисгеузија, хипоестезија, парестезија

Ретко: неуролептички малигни синдром, цереброваскуларни поремећаји, дијабетесна кома, титубација главе.

Поремећаји ока

Често: замућен вид, коњунктивитис

Повремено: фотофобија, суво око, повећано сузење, окуларна хиперемија

Ретко: глауком, поремећај покрета ока, колутање очима, стварање краста на ивицама капка, *floppy iris* синдром (интраоперативни)^e

Поремећаји уха и лабиринта

Повремено: вертиго, тинитус, бол у уху.

Кардиолошки поремећаји

Често: тахикардија

Повремено: атријална фибрилација, атриовентрикуларни блок, поремећај спровођења, продужен QT интервал на електрокардиограму, брадикардија, поремећен електрокардиограм, палпитације

Ретко: синусна аритмија.

Васкуларни поремећаји

Често: хипертензија

Повремено: хипотензија, ортостатска хипотензија, налети црвенила

Ретко: пулмонални емболизам, венска тромбоза.

Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји

Често: диспнеја, фаринголарингеални бол, кашаљ, епистакса, назална конгестија

Повремено: аспирациона пнеумонија, конгестија плућа, конгестија респираторног тракта, пукоти, звиждање у грудима, дисфонија, респираторни поремећаји

Ретко: синдром ноћне апнеје, хипервентилација.

Гастроинтестинални поремећаји

Често: бол у стомаку, нелагодност у стомаку, повраћање, мучнина, отежано пражњење црева, дијареја, диспепсија, сува уста, зубобоља

Повремено: фекална инконтиненција, фекалом, гастроентеритис, дисфагија, флатуленција

Ретко: панкреатитис, интестинална опструкција, оток језика, запаљење усана

Веома ретко: илеус.

Хепатобилијарни поремећаји

Повремено: повећане вредности трансаминаза, повећане вредности гама-глутамил трасферазе, повећане вредности ензима јетре

Ретко: жутица.

Поремећаји коже и поткожног ткива

Често: осип, еритем

Повремено: уртикарија, пруритус, алопеција, хиперкератоза, екцем, сува кожа, дисколорација коже, акне, себороични дерматитис, обољења коже, лезије коже

Ретко: леком изазване ерупције на кожи, перутање

Веома ретко: ангиоедем.

Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива

Често: спазам мишића, мишићно-коштани бол, бол у леђима, бол у зглобовима

Повремено: повећане вредности креатинин фосфокиназе у крви, поремећен положај тела, укоченост зглобова, оток зглобова, слабост у мишићима, болови у врату

Ретко: рабдомиолиза.

Поремећаји бубрега и уринарног система

Често: уринарна инконтиненција

Повремено: полакиурија, уринарна ретенција, дизурија

Трудноћа, пуерперијум и перинатална стања

Ретко: неонатални синдром повлачења лека^с

Поремећаји репродуктивног система и дојки

Повремено: еректилна дисфункција, поремећаји ејакулације, аменореја, поремећаји менструалног циклуса^д, гинекомастија, галактореја, сексуална дисфункција, болне груди, нелагодност у грудима, вагинални исцедак

Ретко: пријапизам^с, кашњење менструалног циклуса, надутост груди, увећање груди, исцедак из груди

Општи поремећаји и реакције на месту примене

Често: едем^д, пирексија, бол у грудима, астенија, замор, бол

Повремено: едем лица, грозница, повећање телесне температуре, поремећен ход, жеђ, нелагодност у грудима, осећај слабости, осећати се абнормално, нелагодност

Ретко: хипотермија, смањење телесне температуре, осећај хладноће периферних делова тела, апстиненцијални синдром, отврднуће^с

Повреде, тровања и процедуралне компликације

Често: пад

Повремено: процесни бол.

^аУ неким случајевима хиперпролактинемија може довести до гинекомастије, поремећаја менструалног циклуса, аменореје, ановулације, галактореје, поремећаја фертилитета, смањеног либида, еректилне дисфункције.

^бУ плацебо-контролисаним испитивањима дијабетес мелитус је пријављен код 0,18% код пацијената који су на терапији респеридоном у односу на 0,11% у плацебо групи. Укупна инциденца свих клиничких испитивања била је 0,43% код свих респеридон-третираних пацијената.

^сНије примећено у клиничким испитивањима, али је посматрано у постмаркетиншком периоду респеридона.

^дЕкстрапирамидални поремећаји могу се јавити у облику: **паркинсонизам** (хиперсекреција саливе мишићно-скелетна укоченост, паркинсонизам, балављење, ригидитет-феномен (феномен зупчастог-точка), брадикинезија, хипокинезија, лице као маска, укоченост мишића, акинезија, нухална ригидност, ригидност мишића, паркинсонов ход, абнормални глабеларни рефлекс, паркинсонични тремор у миру), **акатизија** (акатизија, немир, хиперкинезија, синдром немирних ногу), тремор, **дискинезија** (дискинезија, подрхтавање мишића, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистонија. **Дистонија** се односи на дистонију, хипертонију, тортиколис, невољне контракције мишића,

контрактуру мишића, блефароспазам, окулогирију, парализу језика, фацијални спазам, ларингоспазам, миотонију, опистотонус, орофарингеални спазам, плеурототонус, спазам језика и тризмус. Треба нагласити да шири спектар симптома који је укључен не мора бити екстрапирамидалног порекла. **Несаница** укључује иницијалну инсомнију, средњу инсомнију. **Конвулзије** укључују конвулзије типа *Grand mal*. **Менструални поремећаји** укључују: нередован циклус, олигоменореју. **Едеми** укључују: генерализован едем, периферни едем, тачкасти едем.

Нежељени ефекти примећени са палиперидонским формулацијама

Палиперидон је активни метаболит респеридона, зато, профил нежељених реакција ових компоненти (укључујући и оралне и инјекционе формулације) одговара и за респеридон. Поред ових нежељених реакција, следеће нежељене реакције су забележене приликом употребе палиперидонских продуката и могу се јавити и код лека Rissar.

Кардиолошки поремећаји

Синдром постуралне ортостатске тахикардије

Класни ефекти

Продужење QT интервала

Продужење QT интервала је веома ретко пријављивано током постмаркетиншког периода. Други срчани поремећаји који су пријављени при давању антипсихотика који продужују QT интервал укључују вентрикуларну аритмију, вентрикуларну фибрилацију, вентрикуларну тахикардију, изненадну смрт, срчани застој и *Torsades de pointes*.

Венски тромбоемболизам

У примени антипсихотика, примећени су случајеви венског тромбоемболизма, укључујући и случајеве пулмоналног емболизма и дубоке венске тромбозе (фреквенца непозната).

Повећање телесне масе

У плацебо контролисаним клиничким испитивањима у трајању 6 до 8 недеља у којој су учествовале две групе пацијената са шизофренијом од којих је једна група лечена респеридоном а друга плацебом а према критеријуму повећања телесне масе $\geq 7\%$, примећена је статистички значајно већа инциденца добијања на маси код пацијената лечених респеридон (18%) у односу на пацијенте који су примали плацебо (9%). У плацебо контролисаним клиничким испитивањима која су трајала 3 недеље у којима су учествовали одрасли пацијенти са акутном манијом, повећање телесне масе од $\geq 7\%$, је на крају испитивања било упоредиво код групе која је примала респеридон (2,5%) и групе која је примала плацебо (2,4%), док је код активне групе уочено мало повећање (3,5%).

У популацији деце и адолесцената са поремећајем понашања и другим деструктивним поремећајем понашања, у дуготрајним студијама, средње повећање телесне масе је износило 7,3 kg након 12 месеци терапије. Нормално повећање телесне масе код деце од 5 до 12 година је 3 kg до 5 kg током годину дана. Добијање на телесној маси у периоду од 12 до 16 година је 3 kg до 5 kg годишње код девојчица, док дечаки добијају 5 kg годишње.

Додатне информације за посебне популације

Нежељена дејства лека која су пријављена са већом инциденцом код старих пацијената са деменцијом или педијатријских пацијената у односу на одраслу популацију укључују следеће:

Старији пацијенти са деменцијом

Пролазни исхемијски напад и цереброваскуларни инсулт су нежељена дејства пријављена у клиничким испитивањима са учесталосту 1,4% и 1,5% код старих пацијената са деменцијом. Инфекција уринарног тракта, периферни едем, летаргија и кашаљ су нежељена дејства пријављена са

учесталосту од $\geq 5\%$ код старих пацијената са деменцијом, док је код одраслих пацијената пријављена најмање два пута већа учесталост.

Педијатријски пацијенти

Очекује се, уопштено, да типови нежељених дејстава код деце буду слични као код одраслих.

Следећи нежељени ефекти су пријављени код педијатријских пацијената (5 до 17 година) са учесталосту од $\geq 5\%$, док је код одраслих пацијената у клиничким испитивањима пријављена најмање два пута већа учесталост: сомноленција/седација, замор, главобоља, повећан апетит, повраћање, инфекција горњег респираторног тракта, назална конгестија, абдоминални бол, вртоглавица, кашаљ, пирексија, тремор, дијареја и енуреза.

Нису довољно проучени ефекти дуготрајне примене рисперидона на полно сазревање и висину (видети одељак 4.4, пододељак „Педијатриска популација“).

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Национални центар за фармаковигиланцу

Војводе Степе 458, 11221 Београд

Република Србија

факс: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Симптоми

Описани знаци и симптоми, углавном су последица појачаних фармаколошких својстава лека која су већ позната. Они обухватају поспаност и седацију, тахикардију и хипотензију, као и екстрапирамидалне симптоме. Приликом предозирања, запажени су случајеви продужења QT интервала и конвулзије.

Torsades de pointes су пријављени у случају предозирања рисперидоном и пароксетином.

У случају акутног предозирања, треба узети у обзир и могућност његовог порекла услед истовремене употребе већег броја лекова.

Лечење

Успоставити и одржавати дисајне путеве и осигурати адекватну оксигенацију и вентилацију. Треба размотрити потребу примене гастричке лаваже (после интубације ако је пацијент без свести) и примену активног угља заједно са лаксативима само уколико је од узете количине лека прошло мање од једног сата. Праћење кардиоваскуларне функције треба започети одмах, што подразумева и континуирано праћење ЕКГ-а, како би се откриле могуће аритмије.

За рисперидон нема специфичног антидота. Стога, треба применити одговарајућу супортивну терапију. Хипотензију и циркулаторни колапс треба лечити одговарајућим мерама, као што је интравенска инфузија течности и/или симпатомиметици. У случају тешких екстрапирамидалних симптома, треба дати антихолинергичку терапију. Пацијента треба пажљиво надгледати и пратити све док се не опорави.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Психолептици; остали антипсихотици
АТЦ шифра: N05AX08

Механизам дејства

Рисперидон је селективни моноаминергички антагонист са јединственим особинама. Он поседује висок афинитет за серотонергичке 5HT₂ и допаминергичке D₂ рецепторе. Рисперидон се такође везује за алфа₁-адренергичке рецепторе, и са мањим афинитетом за H₁-хистаминергичке рецепторе и алфа₂-адренергичке рецепторе. Рисперидон нема афинитет за холинергичке рецепторе. Иако је рисперидон снажан D₂ антагонист, због чега се сматра да побољшава позитивне симптоме схизофреније, он мање изазива депресију моторне активности и индукцију каталепсије него класични антипсихотици. Балансиран централни серотонински и допамински антагонизам може смањити могућност за настанак екстрапирамидалних нежељених ефеката и проширити терапијску активност на негативне и афективне симптоме схизофреније.

Фармакодинамско дејство

Клиничка ефикасност

Схизофренија

Ефикасност рисперидона у краткотрајном лечењу схизофреније била је утврђена у 4 студије, у трајању од 4 до 8 недеља, у које је било укључено 2500 пацијента који су испуњавали DSM-IV критеријуме за дијагнозу схизофреније. Према укупном скору на Краткој скали за психијатријску процену (енгл. *Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS*) рисперидон се показао супериорнијим у односу на плацебо у 6-недељној плацебо-контролисаног студији која је укључивала титрацију дозе рисперидона до 10 mg/дан, подељено у две дозе. Према укупном скору на Скали за процену позитивног и негативног синдрома схизофреније (енгл. *Positive and Negative Syndrome Scale -PANSS*) рисперидон се показао супериорнијим у односу на плацебо у све 4 рисперидон групе у 8-недељној, плацебо-контролисаног студији са 4 фиксне дозе рисперидона (2, 6, 10 и 16 mg/дан, подељено у две дозе).

У студији која је трајала 8 недеља и чији је циљ био поређење ефикасности 5 фиксних доза рисперидона (1, 4, 8, 12 и 16 mg/дан подељено у две дозе), групе које су добијале дозе рисперидона од 4, 8 и 16 mg/дан имале су супериорније резултате у односу на групу која је добијала 1 mg рисперидона, према укупном скору на PANSS. У плацебо-контролисаног студији која је трајала 4 недеље и чији је циљ био поређење ефикасности 2 фиксне дозе рисперидона (4 и 8 mg/дан, примењено једном дневно), обе групе које су добијале рисперидон имале су супериорније резултате у односу на групу која је добијала плацебо, према неколико PANSS мерења, укључујући укупан PANSS скор и мерење одговора (>20% смањења PANSS укупног скор). У дуготрајној студији, одрасли амбулантни пацијенти који су углавном испуњавали DSM-IV критеријуме за схизофренију и који су били клинички стабилни најмање 4 недеље на антипсихотичкој терапији, били су рандомизовани у групе које су добијале рисперидон 2 до 8 mg/дан или халоперидол у току 1 до 2 године уз праћење релапса болести. Код пацијената на рисперидону је, током овог периода, забележен значајно дужи период до релапса, у односу на оне који су добијали халоперидол.

Маничне епизоде у биполарном поремећају

Ефикасност монотерапије рисперидоном у акутној терапији маничних епизода повезаних са биполарним поремећем тип I показана је у 3 двоструко-слепе, плацебо-контролисане студије где је рисперидон примењиван у виду монотерапије код приближно 820 пацијената са биполарним поремећајем тип I на основу DSM-IV критеријума. У три студије, рисперидон у дози од 1 до 6

mg/дан (почетна доза 3 mg у две студије и 2 mg у једној студији), се показао значајно супериорнијим у односу на плацебо на основу претходно одређеног примарног параметра праћења, тј. промене укупног скорa Јангове скале за процену маније (енгл. *Young mania rating scale* - YMRS) у односу почетне вредности, у 3. недељи студије. Секундарни параметри праћења ефикасности били су генерално у складу са примарним параметром праћења. Процент пацијената са смањењем $\geq 50\%$ укупног YMRS скорa у односу на почетне вредности, након 3 недеље, био је значајно већи у рisperидон него у плацебо групи. Једна од три студије је укључивала халоперидол групу и 9-недељну двоструко–слепо фазу одржавања. Ефикасност се одржала током 9–недељног периода одржавања. Промене укупног YMRS скорa у односу на почетне вредности су показале континуирано побољшање и биле су упоредиве код рisperидона и халоперидола у 12. недељи.

Ефикасност рisperидона као додатка стабилизаторима расположења у лечењу акутне маније била је показана у једној од две 3-недељне двоструко-слепе студије код приближно 300 пацијената који су испуњавали DSM-IV критеријуме за биполарни поремећај типа I. У једној 3-недељној студији је рisperидон у дози од 1 до 6 mg/дан, са почетном дозом од 2 mg/дан, као додаток литијуму или валпроату, био супериорнији у односу на монотерапију литијумом или валпроатом, према претходно дефинисаном примарном параметру праћења тј. промени укупног YMRS скорa у односу на почетне вредности, у 3. недељи студије. У другој 3-недељној студији, рisperидон у дози од 1 до 6 mg/дан, са почетном дозом 2 mg/дан, у комбинацији са литијумом, валпроатом или карбамазепином није био супериорнији од монотерапије литијумом, валпроатом или карбамазепином у погледу снижења укупног YMRS скорa. Могуће објашњење за неуспех ове студије је повећан клиренс рisperидона и 9-хидрокси-рisperидона под дејством карбамазепина, што је довело до субтерапијских нивоа рisperидона и 9-хидрокси-рisperидона. Када су подаци из групе која је примала карбамазепин искључени из накнадне анализе, комбинована примена рisperидона са литијумом или валпроатом је била супериорнија у односу на монотерапију литијумом или валпроатом у погледу снижења укупног YMRS скорa.

Перзистентна агресија код деменције

Ефикасност рisperидона у лечењу бихевиоралних и психолошких симптома деменције (енгл. *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia* - BPSD), који укључују поремећаје понашања као што су агресивност, агитација, психоза, поремећаји активности или афективни поремећаји, показана је у три двоструко–слепе, плацебо-контролисане студије код 1150 старијих пацијената са умереном до тешком деменцијом. Једна студија укључивала је фиксне дозе рisperидона од 0,5, 1 и 2 mg/дан. Две студије са флексибилним дозама укључивале су групе лечене рisperидоном у распону доза од 0,5 до 4 mg/дан, односно 0,5 до 2 mg/дан. Рisperидон је показао статистички значајну и клинички важну ефикасност у терапији агресије и мање конзистентну ефикасност у терапији агитације и психозе код старијих пацијената са деменцијом (мерено према *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* [BEHAVE-AD] и *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* [CMAI]). Терапијско дејство рisperидона је било независно од скорa у кратком испитивању менталног статуса (енгл. *Mini-Mental State Examination* - MMSE) (и самим тим од тежине деменције); од седативног дејства рisperидона; од присуства или одсуства психозе и од типа деменције (Алцхајмерове, васкуларне или комбиноване) (видети такође одељак 4.4).

Педијатриска популација

Поремећаји понашања

Ефикасност рisperидона у краткотрајном лечењу дисруптивног поремећаја понашања показана је у две двоструко–слепе, плацебо-контролисане студије код приближно 240 пацијената узраста од 5 до 12 година са дијагнозом поремећаја понашања према DSM-IV критеријумима и граничним интелектуалним способностима или благом или умереном менталном ретардацијом/поремећајем учења. У обе студије је рisperидон у дози од 0,02 до 0,06 mg/kg/дан био значајно супериорнији од плацеба према претходно дефинисаном примарном параметру лечења, тј. промени у односу на

почетне вредности на *Conduct Problem* субскали *Nisonger-Child Behaviour Rating Form* (N-CBRF) у 6. недељи.

5.2. Фармакокинетички подаци

Рисперидон се метаболише до 9-хидрокси-рисперидона, који има сличну фармаколошку активност као и рисперидон (видети одељак *Биотрансформација и елиминација*).

Ресорпција

Рисперидон се комплетно ресорбује после оралне примене, достижући максималне концентрације у плазми у току 1-2 сата. Апсолутна орална биорасположивост рисперидона је 70% (CV=25%). Релативна орална биорасположивост рисперидона из таблете је 94% (CV=10%) у односу на раствор. Храна не утиче на ресорпцију, па се рисперидон може узимати пре или у току јела. Код већине пацијената стање равнотеже рисперидона се постиже у току 1 дана. Стање равнотеже 9-хидрокси-рисперидона се постиже у току 4-5 дана од примене.

Дистрибуција

Рисперидон се брзо дистрибуира. Волумен дистрибуције је 1-2 L/kg. У плазми, рисперидон се везује за албумин и алфа₁-кисели гликопротеин. Везивање рисперидона за протеине плазме износи 90%, а 9-хидроксирисперидона 77%.

Биотрансформација и елиминација

Рисперидон се метаболише преко CYP2D6 до 9-хидрокси-рисперидона, који има сличну фармаколошку активност као и рисперидон. Рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон чине заједно активну фракцију с антипсихотичким дејством. CYP2D6 подложен је генетском полиморфизму.

Брзи CYP2D6 метаболизери брзо претварају рисперидон у 9-хидрокси-рисперидон, док га спори CYP2D6 метаболизери претварају много спорије. Иако брзи метаболизери имају мање концентрације рисперидона и веће концентрације 9-хидрокси-рисперидона у односу на споре метаболизере, фармакокинетика комбинације рисперидона и 9-хидрокси-рисперидона (тј. активне фракције са антипсихотичким дејством), након једнократног и вишеструког дозирања је слична код брзих и спорих метаболизера CYP2D6.

Други метаболички пут рисперидона је N-деалкилација. *In vitro* испитивања на микрозомима људске јетре, показала су да рисперидон у клинички релевантним концентрацијама не инхибира значајније метаболизам лекова који се одвија преко изоензима цитохрома P450, укључујући CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Седам дана након примене, урином се елиминише око 70%, а фецесом 14% од унете дозе. У урину, рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон чине 35-45%, а преостали део су неактивни метаболити. Након оралне примене код психотичних пацијената, рисперидон се елиминише са полувременом елиминације од око 3 сата. Полувреме елиминације 9-хидрокси-рисперидона и активне фракције са антипсихотичним дејством је 24 часа.

Линеарност/нелинеарност

Концентрације рисперидона у плазми су дозно-пропорционалне у распону терапијских доза.

Старији пацијенти, оштећење функције јетре и бубрега

Фармакокинетичка студија са применом појединачне оралне дозе рисперидона показала је просечно 43% већу концентрацију активне фракције са антипсихотичним дејством у плазми, 38% дуже полувреме елиминације и смањен клиренс активне фракције са антипсихотичним дејством за 30% код старијих пацијената.

Код одраслих са умереним оштећењем функције бубрега клиренс активне фракције је био ~48% клиренса младих здравих одраслих особа. Код одраслих са тешким оштећењем функције бубрега

клиренс активне фракције је био ~31% клиренса младих здравих одраслих особа. Полувреме елиминације активне фракције је било 16,7 сати код младих одраслих особа, 24,9 сати код одраслих са умереним оштећењем функције бубрега (или ~1,5 пута дуже него код младих одраслих особа), и 28,8 сати код одраслих са тешким оштећењем функције бубрега (или ~1,7 пута дуже него код младих одраслих особа). Концентрације рисперидона у плазми биле су нормалне код пацијената са инсуфицијенцијом јетре, али је средња вредност слободне фракције рисперидона у плазми била повећана за 37,1%.

Орални клиренс и полувреме елиминације рисперидона и активне фракције лека код одраслих са умереним и тешким оштећењем функције јетре, нису се значајно разликовали од вредности тих параметара код младих здравих одраслих особа.

Педијатријска популација

Фармакокинетика рисперидона, 9-хидрокси-рисперидона и активне фракције са антипсихотичним дејством код деце је слична као и код одраслих.

Пол, раса, пушење

Популациона фармакокинетичка анализа није показала да пол, раса или пушење утичу на фармакокинетичку рисперидона или активне фракције са антипсихотичним дејством.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

У испитивањима (суб)хроничне токсичности, у којима је дозирање започето на полно незрелим пацовима и псима, дозно-зависни ефекти су били присутни на мушком и женском гениталном тракту и млечним жлездама. Ови ефекти су били повезани са повећаним нивоом пролактина у серуму, као последице блокирајућег дејства рисперидона на допаминске D₂-рецепторе. Додатно, студије на културама ткива, указују да раст ћелија у туморима дојке код људи може бити стимулисан пролактином. Рисперидон није показао тератогено дејство код пацова и кунџа. У студијама репродукције са рисперидоном код пацова, примећена су нежељена дејства везана за понашање при парењу одраслих животиња, као и на телесну масу при рођењу и на преживљавање младунаца. Код пацова, интраутерина изложеност рисперидону је повезана са когнитивним дефицитима у одраслом добу. Остали антагонисти допамина, када се примењују код гравидних животиња, су изазвали негативна дејства на учење и моторни развој младунаца. У студији испитивања токсичности код младих пацова, примећена је повећана смртност младунаца и успорен физички развој. У 40-недељној студији са младим псима, каснило је сексуално сазревање. На основу вредности РИК, није било утицаја на раст дугих костију код паса при 3,6 пута већој изложености од максималне хумане изложености код адолесцената (1,5 mg/дан); док су ефекти на дуге кости и сексуално сазревање уочени при 15 пута већој изложености од максималне хумане изложености код адолесцената.

У бројним тестовима рисперидон није показао генотоксичност. У студијама карциногености код пацова и мишева након оралне дозе рисперидона, примећено је повећање учесталости аденома хипофизе (код мишева), аденома ендокриног панкреаса (код пацова), аденома млечних жлезда (код обе врсте). Ови тумори могу бити повезани са продуженим антагонистичким дејством на допаминске D₂-рецепторе и хиперпролактинемијом. Значај ових налаза тумора код глодара у погледу ризика по људе није познат. *In vitro* и *in vivo* животињски модели су показали да велике дозе рисперидона могу довести до продужења QT интервала, што је повезано са теоретски повећаним ризиком за настанак *torsades de pointes* код пацијента.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Rissar 1 mg филм таблете

Језгро таблете

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза-натријум

Магнезијум-стеарат

Силицијум-диоксид, колоидни, безводни

Филм (облога) таблете

Хидроксипропилцелулоза

Титан-диоксид (E171)

Rissar 2 mg филм таблете:

Језгро таблете

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза-натријум

Магнезијум-стеарат

Силицијум-диоксид, колоидни, безводни

Филм (облога) таблете

Хидроксипропилцелулоза

Титан-диоксид (E171)

Боја Sunset yellow FCF Aluminium lake (E110, C.I. 15985)

Rissar 3 mg филм таблете:

Језгро tablete

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза-натријум

Магнезијум-стеарат

Силицијум-диоксид, колоидни, безводни

Боја Quinoline yellow Aluminium lake (E 104 CI 47005)

Филм (облога) tablete

Хидроксипропилцелулоза

Титан-диоксид (E171)

Боја Quinoline yellow Aluminium lake (E 104 CI 47005)

6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

6.3. Рок употребе

5 година.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Rissar 1 mg филм таблете, 2 x 10:

Унутрашње паковање је PVC-Алуминијумски блистер који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налазе 2 блистера са по 10 филм таблета (укупно 20 филм таблета) и Упутство за лек.

Rissar 1 mg филм таблете, 6 x 10:

Унутрашње паковање је PVC-Алуминијумски блистер који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 6 блистера са по 10 филм таблета (укупно 60 филм таблета) и Упутство за лек.

Rissar 2 mg филм таблете, 2 x 10:

Унутрашње паковање је PVC-Алуминијумски блистер који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налазе 2 блистера са по 10 филм таблета (укупно 20 филм таблета) и Упутство за лек.

Rissar 2 mg филм таблете, 6 x 10:

Унутрашње паковање је PVC-Алуминијумски блистер који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 6 блистера са по 10 филм таблета (укупно 60 филм таблета) и Упутство за лек.

Rissar 3 mg филм таблете, 2 x 10:

Унутрашње паковање је PVC-Алуминијумски блистер који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налазе 2 блистера са по 10 филм таблета (укупно 20 филм таблета) и Упутство за лек.

Rissar 3 mg филм таблете, 6 x 10:

Унутрашње паковање је PVC-Алуминијумски блистер који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 6 блистера са по 10 филм таблета (укупно 60 филм таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД

Праховска 3, Београд

8. БРОЈЕВИ ДОЗВОЛА ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број последње обнове дозволе:

Rissar 1 mg филм таблете x 20 таблета: 515-01-00652-19-001

Rissar 1 mg филм таблете x 60 таблета: 515-01-00653-19-001

Rissar 2 mg филм таблете x 20 таблета: 515-01-00654-19-001

Rissar 2 mg филм таблете x 60 таблета: 515-01-00656-19-001

Rissar 3 mg филм таблете x 20 таблета: 515-01-00658-19-001

Rissar 3 mg филм таблете x 60 таблета: 515-01-00659-19-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе:

Rissar 1 mg филм таблете x 20 таблета: 29.09.2014

Rissar 1 mg филм таблете x 60 таблета: 25.06.2018

Rissar 2 mg филм таблете x 20 таблета: 24.03.2004

Rissar 2 mg филм таблете x 60 таблета: 25.06.2018

Rissar 3 mg филм таблете x 20 таблета: 24.03.2004

Rissar 3 mg филм таблете x 60 таблета: 25.06.2018

Датум последње обнове дозволе:

Rissar 1 mg филм таблете x 20 таблета: 30.10.2019.

Rissar 1 mg филм таблете x 60 таблета: 30.10.2019.

Rissar 2 mg филм таблете x 20 таблета: 30.10.2019.

Rissar 2 mg филм таблете x 60 таблета: 30.10.2019.

Rissar 3 mg филм таблете x 20 таблета: 30.10.2019.

Rissar 3 mg филм таблете x 60 таблета: 30.10.2019.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Октобар, 2019.