

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Risset 1 mg filmom obložene tablete
Risset 2 mg filmom obložene tablete
Risset 3 mg filmom obložene tablete
Risset 4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mg
Svaka filmom obložena tableta sadrži 1 mg risperidona.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaka filmom obložena tableta sadrži 154 mg laktoze.

2 mg
Svaka filmom obložena tableta sadrži 2 mg risperidona.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaka filmom obložena tableta sadrži 153 mg laktoze.

3 mg
Svaka filmom obložena tableta sadrži 3 mg risperidona.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaka filmom obložena tableta sadrži 230 mg laktoze.

4 mg
Svaka filmom obložena tableta sadrži 4 mg risperidona.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaka filmom obložena tableta sadrži 306 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

1 mg

Bijela, okrugla, blago zaobljena tableta, promjera oko 8 mm i debljine oko 3,5 mm, s oznakom RIS 1 i razdjelnom crtom na jednoj strani te s razdjelnom crtom na drugoj.

2 mg

Žućkasto-smeđa, okrugla, blago zaobljena tableta, promjera oko 8 mm i debljine oko 3,5 mm, s oznakom RIS 2 i razdjelnom crtom na jednoj strani te s razdjelnom crtom na drugoj.

3 mg

Žuta, okrugla, blago zaobljena tableta, promjera oko 9,5 mm i debljine oko 4 mm, s oznakom RIS 3 i razdjelnom crtom na jednoj strani te s razdjelnom crtom na drugoj.

4 mg

Zelena, okrugla, blago zaobljena tableta, promjera oko 10,5 mm i debljine oko 4.5 mm, s oznakom RIS 4 i razdjelnom crtom na jednoj strani te s razdjelnom crtom na drugoj.

Tableta se može podijeliti na dvije jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Risset je indiciran za liječenje shizofrenije.
- Risset je također indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem.
- Risset je indiciran za kratkotrajno liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresije kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom bez odgovora na nefarmakološke metode liječenja, a kada postoji rizik da sebi ili drugima nanesu ozljede.
- Risset je indiciran za kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresije kod djece nakon 5. godine starosti i adolescenata s poremećajem ponašanja i ispodprosječnom intelektualnom funkcijom ili mentalnom retardacijom dijagnosticiranim prema DSM-IV kriterijima, kod kojih težina agresije ili drugi oblici poremećaja ponašanja zahtijevaju farmakološko liječenje. Farmakološko liječenje treba biti dio integralnog i sveobuhvatnog programa liječenja, uključujući psihosocijalnu i edukacijsku intervenciju. Preporučuje se da liječenje risperidonom propisuje liječnik specijalist dječje neurologije ili dječje i adolescentne psihijatrije ili liječnik educiran za liječenje poremećaja ponašanja djece i adolescenata.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Shizofrenija

Odrasli

Risset se može davati jedanput ili dva puta na dan.

Terapiju je potrebno započeti s 2 mg risperidona na dan. Drugog dana doza se može povećati na 4 mg na dan.

Nakon toga doza se više ne mora mijenjati, odnosno ako je potrebno, može se dalje prilagođavati svakom pojedinom bolesniku. Uobičajena optimalna doza za većinu bolesnika je 4 do 6 mg na dan. Kod nekih bolesnika potrebna je sporija titracija te niža početna doza i doza održavanja.

Doze više od 10 mg na dan nisu se pokazale djelotvornijim od nižih doza, a mogu uzrokovati povećanu incidenciju ekstrapiramidalnih simptoma. Kako neškodljivost doza većih od 16 mg nije ispitana, ne preporučuje se njihovo korištenje.

Starije osobe

Preporučuje se početna doza od 0,5 mg dva puta na dan. Ova doza može se prilagođavati svakom pojedinom bolesniku uz povećanja doze od po 0,5 mg dva puta na dan do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta na dan.

Pedijatrijska populacija

Liječenje risperidonom ne preporučuje se za liječenje shizofrenije kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o djelotvornosti.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja

Odrasli

Risperidon je potrebno primijeniti jedanput na dan, s početnom dozom od 2 mg. Ako je potrebno, dozu je potrebno prilagoditi tako da se poveća za 1 mg na dan, u intervalima koji nisu manji od 24 sata. Preporučeno doziranje risperidona je u rasponu od 1 mg do 6 mg na dan, tako da je za svakog pojedinog bolesnika optimiziran omjer učinkovitosti i podnošljivosti. Dnevna doza lijeka viša od 6 mg risperidona nije ispitivana kod bolesnika s maničnim epizodama.

Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, kontinuirano korištenje risperidona potrebno je redovito pratiti i evaluirati.

Starije osobe

Preporučuje se početna doza od 0,5 mg dva puta na dan. Ova doza može se prilagođavati pojedinom bolesniku uz povećanja doze od po 0,5 mg dva puta na dan do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta na dan. S obzirom na ograničeno kliničko iskustvo kod starijih osoba, potreban je oprez.

Pedijatrijska populacija

Liječenje bipolarni manije risperidonom ne preporučuje se kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o djelotvornosti.

Perzistentna agresija kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom

Preporučuje se početna doza od 0,25 mg oralne otopine od 1 mg/ml dva puta na dan. Oralna otopina od 1 mg/ml je preporučeni farmaceutski oblik za primjenu doze od 0,25 mg. Ova doza može se prilagođavati pojedinom bolesniku uz povećanja doze od po 0,25 mg dva puta na dan, ne češće od svaki drugi dan, ako je potrebno. Kod većine bolesnika optimalna doza iznosi 0,5 mg dva puta na dan. Nekim bolesnicima, međutim, može biti potrebna doza do 1 mg dva puta na dan.

Bolesnici s perzistentnom agresijom kod Alzheimerove demencije ne bi smjeli uzimati risperidon dulje od 6 tjedana. Tijekom liječenja, bolesnike je potrebno često i redovito procjenjivati, kao i potrebu za nastavkom liječenja.

Poremećaj ponašanja

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 18 godina

Za bolesnike sa i iznad 50 kg preporučuje se početna doza od 0,5 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, doza lijeka može se individualno povišiti, ne češće od svaki drugi dan za 0,5 mg na dan. Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 1 mg jedanput na dan. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,5 mg jedanput na dan, dok drugima može biti potrebno 1,5 mg jedanput na dan. Za bolesnike do 50 kg preporučuje se početna doza od 0,25 mg oralne otopine 1 mg/ml jedanput na dan. Oralna otopina od 1 mg/ml je preporučeni farmaceutski oblik za primjenu doze od 0,25 mg. Ako je potrebno, doza lijeka može se individualno povišiti, ne češće od svaki drugi dan za 0,25 mg na dan. Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 0,5 mg jedanput na dan. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,25 mg jedanput na dan, dok drugima može biti potrebno 0,75 mg oralne otopine 1 mg/ml jedanput na dan. Oralna otopina od 1 mg/ml je preporučeni farmaceutski oblik za primjenu doze od 0,75 mg.

Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, kontinuirano korištenje risperidona potrebno je redovito pratiti i evaluirati.

Za liječenje ovog poremećaja kod djece mlađe od 5 godina nema dovoljno iskustva, stoga se ne preporučuje upotreba risperidona kod navedene dobne skupine.

Oštećenje bubrega i jetre

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega mogućnost eliminacije djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom je manja nego kod odraslih s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom imaju povišenu koncentraciju frakcije slobodnog risperidona u plazmi.

Bez obzira na indikaciju, potrebno je prepoloviti početnu i nastavnu dozu, a prilagodba doze trebala bi se odvijati sporije kod bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

Kod ove skupine bolesnika risperidon je potrebno koristiti s oprezom.

Način primjene

Filmom obložene tablete se primjenjuje oralno. Hrana ne utječe na apsorpciju risperidona.

Kod prestanka liječenja, preporučuje se postupan prekid primjene lijeka. Vrlo su rijetko bili prijavljeni simptomi akutnog ustezanja, uključujući mučninu, povraćanje, znojenje i nesanicu, nakon naglog prekida uzimanja antipsihotika u visokim dozama (vidjeti dio 4.8). Jednako tako, može doći do ponovnog javljanja psihotičnih simptoma, a prijavljena je i pojava nevoljnih pokreta (poput akatizije, distonije i diskinezije).

Uvođenje Risseta umjesto drugog antipsihotika

Ako je medicinski opravdano, tijekom uvođenja risperidona u terapiju preporučuje se postupno ukidanje prethodne terapije. Također, ako je medicinski opravdano, kada se depo oblici antipsihotika zamjenjuju risperidonom, potrebno ga je početi primjenjivati u vrijeme kada je prema rasporedu red za sljedeću injekciju. Potrebu za nastavkom dotadašnje primjene antiparkinsonika povremeno treba preispitati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Stariji bolesnici s demencijom

Povećan mortalitet u starijih osoba s demencijom

U meta analizi koja je uključila 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja s atipičnim antipsihoticima, uključujući i risperidon, kod starijih bolesnika s demencijom primijećen je povećani mortalitet u odnosu na placebo. U placebo kontroliranim ispitivanjima s oralnim risperidonom u spomenutoj populaciji, incidencija mortaliteta iznosila je 4,0% kod bolesnika liječenih risperidonom, u odnosu na 3,1% kod onih liječenih placebo. Omjer izgleda, OR (95% interval pouzdanosti) iznosio je 1,21 (0,7; 2,1). Srednja dob bolesnika koji su umrli bila je 86 godina (raspon od 67 do 100). Podaci iz dvaju velikih opservacijskih ispitivanja pokazali su da stariji ljudi s demencijom koji se liječe tipičnim antipsihoticima također imaju malo povećan rizik od smrti, u usporedbi s onima koji se ne liječe. Ne postoji dovoljno podataka koji bi jasno utvrdili točnu veličinu rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat. Opseg do kojeg ovi nalazi povećanog mortaliteta u opservacijskim ispitivanjima mogu biti pripisani antipsihotičkim lijekovima u odnosu na karakteristike bolesnika nije jasan.

Istovremena primjena s furosemidom

U placebo kontroliranim ispitivanjima risperidona kod starijih bolesnika s demencijom, primijećena je viša incidencija mortaliteta kod bolesnika liječenih furosemidom u kombinaciji s risperidonom (7,3%; srednja dob 89 godina; raspon 75-97 godina), nego kod bolesnika liječenih samo risperidonom (3,1%; srednja dob 84 godina; raspon 70-96 godina) ili samo furosemidom (4,1%; srednja dob 80 godina; raspon 67-90 godina). Povećani mortalitet kod bolesnika liječenih furosemidom u kombinaciji s risperidonom primijećen je u dva od četiri klinička ispitivanja.

Istodobna primjena risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazidskih diuretika korištenih u nižim dozama) nije bila povezana sa sličnim rezultatima.

Nije pronađen patofiziološki mehanizam koji bi objasnio ove nalaze, a jednako tako nije pronađena ni konzistentnost u uzrocima smrti. Unatoč tome, prije odluke o primjeni terapije, neophodan je oprez, kao i procjena odnosa koristi i rizika ove kombinacije lijekova ili istodobne primjene risperidona s drugim potentnim diureticima.

Nije primijećena povećana incidencija mortaliteta kod bolesnika koji su uzimali druge diuretike u kombinaciji s risperidonom. Neovisno o vrsti liječenja, dehidracija je bila faktor rizika za mortalitet te ju je stoga potrebno pažljivo izbjegavati kod starijih bolesnika s demencijom.

Cerebrovaskularni štetni događaji (CVAE)

U randomiziranim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima s nekim atipičnim antipsihoticima u starijih bolesnika s demencijom, primijećen je približno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih štetnih događaja. Zajednički podaci dobiveni iz šest placebo kontroliranih ispitivanja s risperidonom kod pretežno starijih bolesnika (>65 godina) s demencijom pokazala su da su se CVAE (ozbiljni i ne-ozbiljni te kombinirani) pojavili kod 3,3% (33/1009) bolesnika liječenih risperidonom i kod 1,2% (8/712) bolesnika liječenih placebo. Omjer izgleda, OR (95% interval pouzdanosti) iznosio je 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizam nastanka ovog povećanog rizika nije poznat. Povećani rizik ne može biti isključen i za druge antipsihotike ili drugu populaciju bolesnika. Risperidon je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika s rizičnim čimbenicima za moždani udar.

Rizik od cerebrovaskularnih štetnih događaja bio je značajno viši kod bolesnika s kombiniranom ili vaskularnom demencijom u usporedbi s Alzheimerovom demencijom. S obzirom na navedeno, bolesnici s demencijom bilo kojeg drugog tipa osim Alzheimerove ne bi smjeli biti liječeni risperidonom.

Liječnicima se savjetuje da procijene odnos koristi i rizika primjene risperidona kod starijih bolesnika s demencijom, uzimajući u obzir prediktore rizika za razvoj moždanog udara kod pojedinog bolesnika. Bolesnike/njegovatelje potrebno je upozoriti da odmah prijave znakove i simptome potencijalnih cerebrovaskularnih štetnih događaja, kao što su iznenadna slabost ili obamrlost lica, ruku ili nogu i problemi s govorom ili vidom. Potrebno je, bez odgađanja, razmotriti sve mogućnosti liječenja, uključujući i prestanak primjene risperidona.

Risperidon je potrebno primjenjivati samo kratkoročno za liječenje perzistentne agresije kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom, kao dodatak nefarmakološkim mjerama liječenja koje su bile nedjelotvorne ili ograničeno djelotvorne i kada ne postoji rizik da bolesnici ozljede sebe ili druge.

Bolesnike je potrebno redovito kontrolirati te razmotriti potrebu za nastavkom kontinuiranog liječenja.

Ortostatska hipotenzija

Usljed toga što djeluje kao alfa-blokator, risperidon može uzrokovati (ortostatsku) hipotenziju, naročito u početnom razdoblju titracije doze. Nakon stavljanja lijeka na tržište uočena je klinički značajna hipotenzija u bolesnika koji su uz risperidon uzimali i antihipertenzive. Kod bolesnika s poznatim srčano-žilnim bolestima (npr. srčano zatajenje, infarkt miokarda, smetnje provođenja, dehidracija, hipovolemija ili cerebrovaskularna bolest) risperidon je potrebno koristiti s oprezom, a doziranje je potrebno postupno titrirati (vidjeti dio 4.2). Ako dođe do hipotenzije, potrebno je razmotriti smanjenje doze.

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza bile su prijavljene uz antipsihotike, uključujući i risperidon. Tijekom postmarketinškog praćenja, agranulocitoza je bila prijavljena vrlo rijetko (< 1/10 000 bolesnika).

Bolesnike s klinički značajnim sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lijekovima, treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, treba razmotriti prestanak uzimanja risperidona.

Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog moguće vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, te ih hitno liječiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova.

Bolesnici s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila < $1 \times 10^9/l$) trebaju prestati uzimati risperidon, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka.

Tardivna diskinezija/ Ekstrapiramidalni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s nastankom tardivne diskinezije, koja je obilježena ritmičkim nevoljnim pokretima, pretežno jezika i/ili lica. Pojava ekstrapiramidalnih simptoma predstavlja faktor rizika za razvoj tardivne diskinezije. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti prekid primjene svih antipsihotika. Oprez je opravdan za pacijente koji istovremeno primaju oba psihostimulansa (na primjer metilfenidat) i risperidon s obzirom da se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti kod prilagodbe doze jednog ili oba lijeka. Preporučuje se postepeni prekid stimulativnog liječenja (vidjeti dio 4.5).

Maligni neuroleptički sindrom

Zabilježeno je da se uz primjenu antipsihotika može javiti maligni neuroleptički sindrom, koji je karakteriziran hipertermijom, rigiditetom miškulature, autonomnom nestabilnošću, promijenjenim stanjem svijesti i povišenim vrijednostima serumske kreatin fosfokinaze (CPK). Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. U tom slučaju potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući i risperidon.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnik mora procijeniti odnos rizika i koristi kod propisivanja antipsihotika, uključujući i risperidon, bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima.

Parkinsonova bolest može se pogoršati uz primjenu risperidona. Obje skupine bolesnika mogu imati povećan rizik od razvoja malignog neuroleptičkog sindroma, kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike; ovi bolesnici su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Povećana osjetljivost na antipsihotike, osim ekstrapiramidalnim simptomima, može se manifestirati simptomima poput smetenosti, tuposti i posturalne nestabilnosti s čestim padovima.

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa bile su u vrlo rijetkim slučajevima prijavljene tijekom liječenja risperidonom. U nekim slučajevima, prijavljeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što bi moglo biti predisponirajući čimbenik. Povezanost s ketoacidozom prijavljena je vrlo rijetko, a rijetko s dijabetičkom komom. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama kod primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući risperidon, trebalo bi pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom trebalo bi redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje tjelesne težine prijavljeno je pri uzimanju risperidona. Tjelesnu težinu potrebno je redovito kontrolirati.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je uobičajena nuspojava kod liječenja risperidonom. Preporučuje se procjena razine prolaktina u plazmi kod pacijenata s dokazanim mogućim nuspojavama povezanih s uzimanjem prolaktina (npr. ginekomastija, poremećaji menstrualnog ciklusa, anovulacija, poremećaj plodnosti, smanjeni libido, erektilna disfunkcija, galaktoreja).

Ispitivanja na kulturama stanica upućuju na to da bi prolaktin mogao stimulirati rast stanica tumora dojke kod ljudi. Iako jasna povezanost s primjenom antipsihotika do sada nije bila pokazana u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima, preporučuje se oprez kod bolesnika s relevantnom anamnezom. Risperidon je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika kod kojih je već prisutna hiperprolaktinemija te kod bolesnika s mogućim prolaktin ovisnim tumorom.

Produljenje QT intervala

Produljenje QT intervala vrlo je rijetko prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se risperidon propisuje bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju srčano-žilne bolesti, kod bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljeni QT interval, kod bolesnika s bradikardijom ili poremećajem elektrolita (hipokalemija, hipomagnezijemija) jer sva navedena stanja mogu povećati rizik od aritmogenog učinka. Oprez je potreban i u slučaju istodobne primjene lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval.

Konvulzije

Risperidon je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika s epileptičkim napadajima u povijesti bolesti ili s drugim stanjima koja potencijalno snižavaju prag za pojavu napadaja.

Prijapizam

Zbog alfa adrenergičkog blokirajućeg učinka risperidona može uzrokovati prijavizam.

Reguliranje tjelesne temperature

Antipsihotici mogu poremetiti sposobnost organizma da smanji tjelesnu temperaturu. Potreban je oprez kod propisivanja risperidona bolesnicima koji će biti izloženi uvjetima koji pridonose povišenju tjelesne temperature, npr. intenzivno vježbanje, izlaganje visokoj temperaturi, istodobna primjena lijekova s antikolinergičnim djelovanjem ili bi mogli biti izloženi uvjetima dehidracije.

Antiemetički učinak

U nekliničkim ispitivanjima risperidona opažen je antiemetički učinak. Ako se javi u ljudi, taj učinak može prikriti znakove i simptome predoziranja nekim lijekovima ili stanja poput opstrukcije crijeva, Reyevog sindroma i tumora mozga.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U odnosu na odrasle s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s oštećenjem funkcije s oštećenjem funkcije jetre dolazi do povećanja koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Venska tromboembolija

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) u bolesnika koji su liječeni antipsihoticima. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečeni rizik za nastanak venske tromboembolije, potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju prije ili tijekom liječenja risperidonom te poduzeti preventivne mjere.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative floppy iris syndrome*; IFIS), primijećen je tijekom operacije katarakte u bolesnika liječenih lijekovima koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista, uključujući risperidon (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik za nastanak komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prije operativnog zahvata, oftalmolog kirurg mora biti upoznat sa statusom trenutnog ili prethodnog uzimanja lijekova koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista. Potencijalna korist od prekida liječenja alfa 1 blokatorima prije operacije katarakte nije utvrđena, te mora biti procijenjena u odnosu na rizik vezan uz prekid antipsihotičkog liječenja.

Pedijatrijska populacija

Prije nego što se risperidon propiše djetetu ili adolescentu s poremećajem ponašanja, potrebno je procijeniti moguće tjelesne ili socijalne uzroke agresivnog ponašanja, kao što su bol ili neprimjereni zahtjevi okoline.

Sedativni učinak risperidona kod ove populacije potrebno je pomno pratiti, zbog mogućih utjecaja na sposobnost učenja. Promjena vremena primjene risperidona može poboljšati utjecaj sedacije na pažnju tijekom aktivnosti kod djece i adolescenata.

Risperidon je bio povezan s porastom tjelesne težine i indeksa tjelesne mase (BMI). Preporučuju se mjerenje početne vrijednosti težine prije liječenja i redoviti nadzor težine. Promjena visine tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja otvorenoga tipa bila je unutar očekivanih normi, sukladno dobnoj skupini. Utjecaj dugotrajnog uzimanja risperidona na spolno sazrijevanje i visinu nije bio odgovarajuće ispitivan.

S obzirom na potencijalni utjecaj prolongirane hiperprolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje kod djece i adolescenata, potrebno je razmotriti redovitu kliničku procjenu endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, težine, spolnog sazrijevanja, praćenje menstrualne funkcije i drugih potencijalnih učinaka povezanih s prolaktinom.

Rezultati malog post-marketingškog istraživanja pokazali su da su subjekti izloženi risperidonu u dobi od 8-16 godina bili u prosjeku oko 3,0 do 4,8 cm viši od onih koji su dobili druge atipične anti-psihotične lijekove. Ovo ispitivanje nije bilo adekvatno da bi se utvrdilo je li izlaganje risperidonu imalo utjecaj na konačnu visinu odraslih, ili je li takav rezultat bio postignut zbog izravnog učinka risperidona na rast kostiju, ili zbog učinka osnovne bolesti na rast kostiju, ili rezultat bolje kontrole osnovne bolesti što je rezultiralo povećanjem linearnog rasta.

Tijekom liječenja risperidonom potrebno je redovito pratiti javljaju li se ekstrapiramidalni simptomi ili drugi poremećaji pokreta.

Za ostale specifičnosti primjene kod djece i adolescenata vidjeti dio 4.2.

Pomoćne tvari

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s farmakodinamikom

Lijekovi za koje se zna da produljuju QT interval

Kao i kod drugih antipsihotika, preporučuje se oprez kada se risperidon propisuje zajedno s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, kao što su antiaritmici (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), triciklički antidepresivi (npr. amitriptilin), tetraciklički antidepresivi (npr. maprotilin), neki antihistaminici, drugi antipsihotici, neki antimalarici (npr. kinin i meflokin) te s lijekovima koji uzrokuju neravnotežu elektrolita (hipokalemija, hipomagnezijemija), bradikardiju ili onima koji inhibiraju jetreni metabolizam risperidona. Ovaj je popis indikativan, a ne iscrpan.

Djelatne tvari koje djeluju centralno i alkohol

Risperidon je potrebno primjenjivati s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, posebice s alkoholom, opijatima, antihistaminicima i benzodiazepinima zbog povećanog rizika od sedacije.

Levodopa i dopaminski agonisti

Riset može antagonizirati učinke levodope i ostalih dopaminskih agonista. Ako je ova kombinacija neophodna, posebno u završnom stadiju Parkinsonove bolesti, potrebno je propisati najnižu učinkovitu dozu svakog lijeka.

Lijekovi koji imaju hipotenzivni učinak

Nakon stavljanja lijeka na tržište primijećena je klinički značajna hipotenzija kod istodobne primjene risperidona s antihipertenzivnom terapijom.

Psihostimulansi

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i risperidona može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma nakon promjene u liječenju jednim ili s oba lijeka (vidjeti dio 4.4).

Paliperidon

Ne preporučuje se istodobna primjena oralnog risperidona s paliperidonom jer je paliperidon aktivni metabolit risperidona i kombinacija ta dva lijeka mogla dovesti do dodatne izloženosti djelatnoj frakciji s antipsihotičnim učinkom.

Interakcije povezane s farmakokinetikom

Hrana ne utječe na apsorpciju risperidona.

Risperidon se uglavnom metabolizira putem enzima CYP2D6, te u manjoj mjeri preko CYP3A4. I risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksirisperidon su supstrati P-glikoproteina (P-gp). Tvari koje modificiraju aktivnost CYP2D6, ili tvari koje snažno inhibiraju ili induciraju CYP3A4 i / ili P-gp aktivnost, mogu utjecati na farmakokinetiku djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona.

Jaki CYP2D6 inhibitori

Istovremena primjena risperidona s jakim inhibitorom CYP2D6 može povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali manje u dijelu djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona. Veće doze jakog CYP2D6 inhibitora može povećati koncentracije djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona (npr paroksetin, vidjeti niže). Očekuje se da drugi CYP2D6 inhibitori, kao što je kinidin, mogu utjecati na koncentraciju risperidona u plazmi na sličan način. Kada se uvede ili prekine primjena paroksetina, kinidina ili drugog jakog CYP2D6 inhibitora, pogotovo pri većim dozama, liječnik treba ponovno procijeniti doziranje risperidona.

CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori

Istovremena primjena risperidona s jakim CYP3A4 i / ili P-gp inhibitorom može bitno povećati koncentraciju djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona u plazmi. Kada se uvede ili prekine istodobna primjena itrakonazola ili drugog jakog CYP3A4 i / ili P-gp inhibitora, liječnik treba ponovno procijeniti doziranje risperidona.

CYP3A4 i/ili P-gp induktori

Istovremena primjena risperidona s jakim CYP3A4 i / ili P-gp induktorom može smanjiti koncentraciju djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona u plazmi. Kada se uvede ili prekine istodobna primjena karbamazepina ili drugog jakog CYP3A4 i / ili P-gp induktora, liječnik treba ponovno procijeniti doziranje risperidona. CYP3A4 induktori pokazuju učinak ovisno o vremenu, a to može trajati najmanje 2 tjedna do maksimalnog učinka nakon njihovog uvođenja. S druge strane, kod prekida primjene, potrebno je najmanje 2 tjedna da bi indukcija enzima CYP3A4 počela opadati.

Djelatne tvari koje snažno vežu proteine

Kada se risperidon uzima zajedno s djelatnim tvarima koje snažno vežu proteine, ne postoji klinički značajan pomak ijedne djelatne tvari od proteina u plazmi.

Kada se istodobno koriste preteći lijekovi, treba proučiti odgovarajuće informacije o lijeku za podatak o metabolizmu i mogućoj potrebi za prilagodbom doze.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Relevantnost rezultata tih istraživanja u pedijatrijskoj populaciji je nepoznat.

Kombinirana primjena psihostimulansa (npr. metilfenidat) s risperidonom u djece i adolescenata nije promijenila farmakokinetiku i učinkovitost risperidona.

Primjeri

Primjeri lijekova koji potencijalno mogu međudjelovati ili oni koji ne pokazuju međudjelovanje s risperidonom navedeni su u nastavku:

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku risperidona

Antibakterijski lijekovi

- eritromicin, umjereni CYP3A4 i P-gp inhibitor, ne mijenja farmakokinetiku risperidona i djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona.
- rifampicin, jak CYP3A4 i P-gp induktor, smanjuje djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona u plazmi.

Antikolinesteraza

- donepezil i galantamin, supstrati enzima CYP2D6 i CYP3A4, ne pokazuju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku risperidona i djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom

Antiepileptici

- karbamazepin, jaki CYP3A4 i P-gp induktor, smanjuje koncentraciju djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona u plazmi. Slični učinci mogu se opaziti i kod npr. fenitoina i fenobarbitala, koji također induciraju CYP 3A4 enzime i P-glikoprotein.
- topiramamat neznatno smanjuje bioraspoloživost risperidona ali ne u dijelu djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Stoga se ne očekuje da ova interakcija bude od kliničkog značaja.

Lijekovi protiv gljivica

- itraconazol, jaki CYP3A4 i P-gp inhibitor, pri dozi od 200 mg/dan povećava koncentraciju djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom u plazmi za otprilike 70 %, pri dozi risperidona od 2-8 mg/dan.
- ketokonazol, jaki CYP3A4 i P-gp inhibitor, pri dozi od 200 mg/dan povećava koncentraciju risperidona u plazmi i smanjuje koncentraciju 9-hidroksirisperidona u plazmi.

Antipsihotici

- fenotiazini mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi ali ne onog u djelatnoj frakciji s antipsihotičnim učinkom.

Antivirusni lijekovi

- inhibitori proteaze: nema dostupnih formalnih podaci; međutim, budući da je ritonavir jak CYP3A4 inhibitor, a slabi CYP2D6 inhibitor, ritonavir i ritonavinom potaknuti inhibitori proteaze potencijalno povećavaju koncentracije djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona.

Beta-blokatori

- neki beta-blokatori mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i koncentraciju djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

Blokatori kalcijevog kanala

- verapamil, umjereni CYP3A4 i P-gp inhibitor, povećava koncentraciju risperidona u plazmi i djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom

Gastrointestinalni lijekovi

- antagonisti H2-receptora: cimetidin i ranitidin, slabi CYP2D6 i CYP3A4 inhibitori, povećavaju bioraspoloživost risperidona ali samo granično djelatnu frakciju s antipsihotičnim učinkom.

SSRI i triciklički atidepresivi

- Fluoksetin, jaki CYP2D6 inhibitor, povećava koncentraciju risperidona u plazmi ali manje u dijelu djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

- Paroksetin, jaki CYP2D6 inhibitor, povećava koncentraciju risperidona u plazmi ali pri dozama do 20 mg/dan, manje u dijelu djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Iako, više doze paroksetina mogu povećati koncentraciju djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona.
- Triciklički antidepressivi mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi ali ne i onog u djelatnoj frakciji s antipsihotičnim učinkom. Amitriptilin ne utječe na farmakokinetiku risperidona ili na djelatnu frakciju s antipsihotičnim učinkom.
- Sertralin, slabi inhibitor enzima CYP2D6 i fluvoksamin, slabi inhibitor enzima CYP3A4 pri dozama do 100 mg/nad nisu povezani s klinički značajnim promjenama u koncentraciji djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom risperidona.

Utjecaj risperidona na farmakokinetiku drugih lijekova

Antiepileptici

- Risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku valproata ili topiramata.

Antipsihotici

- Aripiprazol, supstrat enzima CYP2D6 i CYP3A4: risperidon tablete ili injekcije nisu utjecale na farmakokinetiku zbroja aripiprazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripiprazola.

Srčani glikozidi

- Risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku digoksina.

Litij

- Risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku litija.

Istodobna primjena risperidona i furosemida

Istodobna primjena risperidona s furosemidom

Vidjeti dio 4.4 vezano uz povećani mortalitet kod starijih bolesnika s demencijom koji primaju furosemid kao dodatnu terapiju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka vezanih uz primjenu risperidona kod trudnica. U ispitivanjima na životinjama risperidon nije pokazao teratogeni učinak, ali su uočene druge vrste reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik u ljudi nije poznat.

U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće izložena antipsihoticima (uključujući risperidon), postoji rizik od pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja, koje mogu varirati ovisno o težini i trajanju, nakon rođenja. Prijavljene su agitiranost, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati.

Risperidon se ne smije upotrebljavati u trudnoći, osim ako to nije izrazito potrebno. Ako je neophodan prekid terapije tijekom trudnoće, to se ne smije učiniti naglo.

Dojenje

U istraživanjima na životinjama uočeno je kako se risperidon i 9-hidroksi-risperidon izlučuju u mlijeko. Također je uočeno kako se risperidon i 9-hidroksi-risperidon u malim količinama izlučuju i u

humano mlijeko. Nema podataka o nuspojavama kod dojene djece. Stoga je potrebno procijeniti odnos koristi dojenja i potencijalnog rizika za dijete.

Plodnost

Kao i drugi lijekovi koji antagoniziraju dopaminske D2 receptore, risperidon podiže razinu prolaktina. Hiperprolaktinemija može suprimirati hipotalamički hormon GnRH i tako dovesti do smanjene sekrecije gonadotropina iz hipofize. Smanjujući gonadalnu steroidogenezu i u bolesnica i u muških bolesnika ovo povratno može inhibirati reproduktivnu funkciju.

U nekliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni značajni učinci.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Risperidon može imati mali do umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima s obzirom na potencijalno djelovanje na živčani sustav i vid (vidjeti dio 4.8). Stoga je bolesnicima potrebno savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima sve dok njihova osobna reakcija na ovaj lijek nije poznata.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave (s incidencijom $\geq 10\%$) su: parkinsonizam, sedacija/somnolencija, glavobolja i nesаница.

Za nuspojave parkinsonizam i akatiziju čini se da su ovisne o dozi.

U tablici su navedene sve nuspojave zabilježene za risperidon u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema kategorijama učestalosti procijenjenim iz kliničkih ispitivanja s risperidonom. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasa organskog sustava	Nuspojava na lijek					
	Učestalost					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava, infekcija uha, gripa	infekcija dišnog sustava, cistitis, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, lokalizirana infekcija, virusna infekcija, akarodermatitis	infekcija		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija, snižen broj bijelih krvnih stanica, trombocitopenija, anemija, snižen hematorkit, povišen broj eozinofila	agranulocitoza ^c		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktička reakcija ^c		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^a		neadekvatna sekrecija antiidiuretskog		

				hormona, prisutnost glukoze u urinu		
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećana težina, pojačan apetit, smanjen apetit	dijabetes melitus ^b , hiperglikemija, polidipsija, smanjena težina, anoreksija, povišen kolesterol u krvi	intoksikacija vodom ^c , hipoglikemija, hiperinulinemija ^c , povišeni trigliceridi u krvi	dijabetička ketoacidoza	
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^d	poremećaj spavanja, agitacija, depresija, anksioznost	manija, stanje konfuzije, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, somniaambulizam, poremećaj prehrane povezan sa snom, afektivna tupost, anorgazmija		
Poremećaji živčanog sustava	sedacija/ somniaolencija, parkinsonizam ^d , glavobolja	akatzija ^d , distonija ^d , omaglica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, deprimirana razina svijesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptički maligni sindrom, cerebrovaskularni poremećaj, dijabetička koma, titubacija glave		
Poremećaji oka		zamaqljen vid, konjunktivitis	fotofobija, suho oko, pojaćana lakrimacija, okularna hiperemija	glaukom, poremećaj kretanja oćiju, preokretanje oćiju, kraste na rubu vjeće, sindrom meke šarenice (intraoperacijski) ^c		
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu			
Srćani poremećaji		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogramu, palpitacije	sinusna aritmija		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine	plućna embolija, venska tromboza		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja, faringolaringealna bol, kašalj, epistaksa, nazalna kongestija	aspiracijska pneumonija, kongestija pluća, kongestija dišnog sustava, krepitacije, piskanje, disfonija, respiratorni poremećaj	sindrom apneje za vrijeme spavanja, hiperventilacija		
Poremećaji probavnog		bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu,	inkontinencija stolice, fekaloma,	pankreatitis, opstrukcija	ileus	

sustava		povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, suha usta, zubobolja	gastroenteritis, disfagija, flatulencija	crijeva, otečen jezik, heilitis		
Poremećaji jetre i žuči			povišene transaminaze, povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi	žutica		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suha koža, promjena boje kože, akne, seboroični dermatitis, poremećaj kože, kožne lezije	osip izazvan lijekom, perut	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ^c
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazmi, mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgiya	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, abnormalno držanje, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bol u vratu	rabdomioliza		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urinarna inkontinencija	polakizurija, urinarna retencija, dizurija			
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				neonatalni sindrom ustezanja lijeka ^c		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoreja, poremećaj menstruacije ^d , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bol u dojčkama, nelagoda u dojčkama, vaginalni iscjedak	prijapizam ^c , zakašnjela menstruacija, nabreklost dojki, povećanje dojki, iscjedak iz dojki		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edemi ^d , pireksija, bol u prsima, astenija, umor, bol	edem lica, zimica, povišena tjelesna temperatura, abnormalan hod, žeđ, nelagoda u prsima, opća slabost, nenormalni osjećaj, nelagoda	hipotermija, snižena tjelesna temperatura, periferna hladnoća, sindrom ustezanja lijeka, induracija ^c		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		pad	proceduralna bol			

^a Hiperprolaktinemija može u nekim slučajevima dovesti do ginekomastije, poremećaja menstrualnog ciklusa, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, poremećaj plodnosti, smanjeni libido, erektilna disfunkcija.

^b U placebo-kontroliranim ispitivanjima dijabetes melitus bio je prijavljen u 0,18% ispitanika liječenih risperidonom u usporedbi sa stopom od 0,11% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,43% kod svih ispitanika liječenih risperidonom.

^c Nije primijećeno u kliničkom ispitivanjima ali je primijećeno u

postmarketinškom okruženju.

^d Ekstrapiramidni poremećaj može se javiti kao: **parkinsonizam** (hipersekrecija slinje, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, fenomen “zupčaste ukočenosti”, bradikinezija, hipokinezija, izraz lica u obliku maske, mišićna napetost, akinezija, nugalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam te abnormalni glabelarni refleksi, parkinsonični tremor u mirovanju), **akatizija** (akatizija, nemir, hiperkinezija te sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetozna, atetozna i mioklonus), **distonija**. Distonija uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakture mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus odnosno Pisa sindrom, spazam jezika, te trizmus. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidnog porijekla. **Insomnija** uključuje: inicijalnu insomniju, srednju insomniju; **Konvulzije** uključuju: grand mal konvulzije; **Menstrualni poremećaj** uključuje: nepravilnosti menstruacije, oligomenoreju; **Edemi** uključuju: generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem.

Nuspojave zabilježene s formulacijama paliperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, stoga je profil nuspojava ovih tvari (uključujući oralne formulacije i one koje se primjenjuju injekcijom) međusobno povezan. Dodatno, uz iznad navedene nuspojave, slijedeće nuspojave zabilježene su pri uzimanju lijekova s paliperidonom te se mogu očekivati uz risperidon.

Srčani poremećaji

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije.

Učinak skupine lijekova

Kao i kod drugih antipsihotika, tijekom postmarketinškog praćenja risperidona prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi produljenja QT intervala. Drugi učinci na srce povezani sa učinkom skupine antipsihotika koji su doveli do produljenja QT intervala uključivali su ventrikularnu aritmiju, ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, iznenadnu smrt, srčani zastoj i aritmiju *torsades de pointes*.

Venska tromboembolija

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze, kod primjene antipsihotika (nepoznata učestalost nuspojava).

Povećanje tjelesne težine

Postotak odraslih shizofrenih bolesnika liječenih risperidonom i placebom, koji su dostigli kriterij porasta tjelesne težine $\geq 7\%$ bio je uspoređen u 6-8-tjednim placebom kontroliranim ispitivanjima, pri čemu je pokazana statistički značajna incidencija porasta tjelesne težine kod bolesnika liječenih risperidonom (18%) u odnosu na placebo skupinu (9%). Podaci dobiveni iz placebom kontroliranih trojtjednih kliničkih ispitivanja kod bolesnika s akutnom manijom, pokazali su da je incidencija porasta tjelesne težine $\geq 7\%$ na kraju ispitivanja bila slična u skupini s risperidonom (2,5%) i placebo skupini (2,4%), a neznatno viša u skupini s aktivnom kontrolom (3,5%).

U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima u populaciji djece i adolescenata s poremećajem ponašanja, došlo je do prosječnog porasta tjelesne mase od 7,3 kg nakon 12-mjesečnog liječenja. Očekivani porast tjelesne težine kod djece u dobi 5-12 godina iznosi 3 do 5 kg godišnje. U dobnoj skupini 12-16 godina ovaj porast iznosi 3-5 kg godišnje za djevojčice, a kod dječaka približno 5 kg godišnje.

Dodatne informacije vezane uz posebne populacije

Nuspojave koje su prijavljene s većom incidencijom kod starijih osoba s demencijom ili pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odraslu populaciju opisane su niže.

Stariji bolesnici s demencijom

Tranzitorne ishemijske atake i cerebrovaskularni događaji prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima s učestalošću od 1,4%, odnosno 1,5% kod starijih bolesnika s demencijom. Također, sljedeće nuspojave prijavljene su s učestalošću $\geq 5\%$ kod starijih bolesnika s demencijom i s barem dvostruko većom učestalošću nego kod ostale odrasle populacije: infekcija urinarnog sustava, periferni edem, letargija i kašalj.

Pedijatrijska populacija

Općenito, očekuje se da će vrsta nuspojava u djece biti slična onima primijećenima u odraslih. Sljedeće nuspojave prijavljene su s učestalošću $\geq 5\%$ kod pedijatrijskih bolesnika (5-17 godina starosti) i s barem dvostruko većom učestalošću nego tijekom kliničkih ispitivanja kod odraslih: somnolencija/sedacija, umor, glavobolja, pojačan apetit, povraćanje, infekcije gornjih dišnih putova, nazalna kongestija, bol u abdomenu, omaglica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza. Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i visinu, nije dovoljno ispitan (vidjeti dio 4.4, pododjeljak “Pedijatrijska populacija”).

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, prijavljeni znakovi i simptomi posljedica su pretjerano izraženih poznatih farmakoloških učinaka risperidona. Oni uključuju omamljenost i sedaciju, tahikardiju i hipotenziju te ekstrapiramidalne simptome. U slučajevima predoziranja prijavljeni su i produljenje QT intervala i konvulzije. Aritmija *torsade de pointes* bila je prijavljena u vezi s istodobnim predoziranjem risperidonom i paroksetinom.

U slučaju akutnog predoziranja, potrebno je razmotriti mogućnost da se radi o većem broju korištenih lijekova.

Liječenje

Potrebno je osigurati i održavati prohodnost dišnih putova te omogućiti odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju. Potrebno je razmotriti primjenu aktivnog ugljena zajedno s laksativom, ali samo ako je od ingestije lijeka prošlo manje od jednog sata. Odmah je potrebno započeti s praćenjem srčanožilne funkcije, uključujući i trajno elektrokardiografsko praćenje, kako bi se otkrile moguće aritmije.

Za risperidon ne postoji specifični antidot. Stoga je potrebno uvesti odgovarajuće potporne mjere. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps potrebno je liječiti odgovarajućim mjerama kao što je intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. U slučaju jakih ekstrapiramidalnih simptoma, potrebno je primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika je potrebno dalje strogo liječnički nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX08

Mehanizam djelovanja

Risperidon je selektivni monoaminergični antagonist jedinstvenih svojstava. Posjeduje visoki afinitet za serotoninergičke 5-HT₂ i dopaminergičke D₂ receptore. Risperidon se također veže na alfa₁-adrenergičke receptore i, manjim afinitetom, na H₁-histaminergičke i alfa₂-adrenergičke receptore. Risperidon nema afinitet prema kolinergičkim receptorima. Iako je risperidon snažan D₂-antagonist, uslijed čega se smatra da povoljno djeluje na pozitivne simptome shizofrenije, on u manjoj mjeri utječe na smanjenje motoričke aktivnosti i nastanak katalepsije nego klasični antipsihotici. Zbog uravnoteženog središnjeg antagonizma serotonina i dopamina može se smanjiti vjerojatnost ekstrapiramidalnih nuspojava te proširiti terapijsko djelovanje na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

Farmakodinamički učinci

Klinička djelotvornost

Shizofrenija

Učinkovitost risperidona u kratkotrajnom liječenju shizofrenije utvrđena je u četiri klinička ispitivanja, u trajanju od 4 do 8 tjedana, koja su uključila više od 2500 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterije za shizofreniju. U 6-tjednom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo titraciju risperidona do doze od 10 mg/dan primijenjenom dva puta na dan, risperidon se pokazao boljim u odnosu na placebo prema ukupnom rezultatu „*Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*“. U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana koje je uključivalo četiri nepromjenjive doze risperidona (2, 6, 10 i 16 mg/dan primijenjeno dva puta na dan), sve 4 skupine liječene risperidonom bile su bolje od skupine na placebo prema ukupnom zbroju PANSS skale (skala pozitivnih i negativnih sindroma). U 8-tjednom kliničkom ispitivanju usporednih doza koje je uključivalo 5 nepromjenjivih doza risperidona (1, 4, 8, 12 i 16 mg/dan, primijenjeno dva puta na dan), skupine liječene sa 4, 8 i 16 mg/risperidona na dan imale su bolji rezultat od skupine liječene sa 1 mg risperidona prema ukupnom PANSS zbroju. U 4-tjednom placebo kontroliranom usporednom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo dvije nepromjenjive doze risperidona (4 i 8 mg/dan, primijenjeno jedanput na dan), obje skupine na risperidonu bile su bolje od skupine na placebo u nekoliko PANSS mjerenja, uključujući i ukupni PANSS te mjerenje odgovora (>20% sniženje u ukupnom PANSS zbroju). U dugotrajnijem kliničkom ispitivanju, odrasli bolesnici koji su zadovoljavali DSM-IV kriterij za shizofreniju i koji su bili klinički stabilni na antipsihotičkoj terapiji tijekom zadnja 4 tjedna, randomizirani su u skupinu koja je dobivala risperidon 2 do 8 mg/dan ili u skupinu koja je primala haloperidol tijekom 1 do 2 godine uz praćenje relapsa. Bolesnici koji su primali risperidon doživjeli su značajno dulje vrijeme bez relapsa tijekom praćenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali haloperidol.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

Učinkovitost monoterapije risperidonom u akutnom liječenju maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I, pokazana je u tri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja monoterapije kod približno 820 bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I prema DSMIV klasifikaciji. U tri ispitivanja, liječenje risperidonom u dozi 1 mg do 6 mg/ dan (početna doza bila je 3 mg u dva ispitivanja te 2 mg u jednom ispitivanju), pokazalo je značajno bolje rezultate u odnosu na placebo u prethodno definiranom primarnom ishodu, tj. promjeni ukupnog zbroja prema Youngovoj skali vrednovanja manije (YMRS) u 3. tjednu u odnosu na početne vrijednosti. Sekundarni ishodi koji su procjenjivali učinkovitost bili su konzistentni u odnosu na primarni ishod. Postotak bolesnika sa smanjenjem ≥50% ukupnog YMRS zbroja u 3. tjednu u odnosu na početnu vrijednost bio je značajno viši u skupini na risperidonu nego na placebo. Jedno od tri klinička ispitivanja uključivalo je skupinu s haloperidolom, kao i 9-tjednu dvostruko slijepu fazu održavanja. Učinkovitost je bila održana tijekom 9-tjednog vremena održavanja. Promjena u odnosu na početne vrijednosti YMRS pokazuje neprekidno poboljšanje, koje je bilo usporedivo kod risperidona i haloperidola u 12. tjednu.

Učinkovitost risperidona kao dodatka stabilizatorima raspoloženja u liječenju akutne manije pokazana je u jednom od dva dvostruko slijepa 3-tjedna klinička ispitivanja kod približno 300 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterij za bipolarni poremećaj tipa I. U prvom 3-tjednom ispitivanju risperidona dozi od 1 do 6 mg/dan, s početnom dozom od 2 mg na dan, kao dodatak litiju ili valproatu pokazao je bolji rezultat od monoterapije valproatom ili litijem u prethodno definiranom primarnom ishodu, tj. promjeni ukupnog zbroja YMRS u 3. tjednu u odnosu na početne vrijednosti. U drugom 3-tjednom ispitivanju, risperidon u dozi od 1 do 6 mg/ dan s početnom dozom od 2 mg, kao dodatak litiju, valproatu ili karbamazepinu pokazao je rezultat koji nije bio bolji od monoterapije litijem, valproatom ili karbamazepinom u sniženju ukupnog YMRS zbroja. Moguće objašnjenje lošijeg rezultata u ovom ispitivanju je pojačani klirens risperidona i 9-hidroksi-risperidona zbog djelovanja karbamazepina, što dovodi do subterapijskih koncentracija risperidona i 9-hidroksi-risperidona. Kada je karbamazepinska skupina isključena u *post-hoc* analizi, risperidon u kombinaciji s litijem ili valproatom pokazao je bolji rezultat od monoterapije litijem ili valproatom u sniženju ukupnog YMRS zbroja.

Perzistentna agresija u demenciji

Učinkovitost risperidona u liječenju bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (BPSD), koji uključuju poremećaje ponašanja poput agresije, agitacije, psihoze, aktivnosti i afektivne poremećaje, prikazana je u tri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja kod 1150 starijih bolesnika s umjerenom do teškom demencijom. Jedno ispitivanje uključilo je nepromjenjive doze risperidona od 0,5; 1 i 2 mg/ dan. Dva klinička ispitivanja s promjenjivom dozom uključivala su skupine liječene risperidonom u rasponima od 0,5 do 4 mg/ dan te 0,5 do 2 mg/ dan. Risperidon je pokazao statistički značajnu i klinički važnu učinkovitost u liječenju agresije i manje konzistentnu u liječenju agitacije i psihoze kod starijih dementnih bolesnika (mjereno prema skali za mjerenje bihevioralne patologije u Alzheimerovoj bolesti [eng. *BEHAVEAD, Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*] i *Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]*). Učinak liječenja risperidonom bio je neovisan o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) zbroju (i posljedično o težini demencije), sedativnom učinku risperidona, prisutnosti ili odsutnosti psihoze te o vrsti demencije: Alzheimerove, vaskularne ili kombinirane (vidjeti također dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Poremećaj ponašanja

Učinkovitost risperidona u kratkotrajnom liječenju poremećaja ponašanja pokazana je u dva dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja kod približno 240 bolesnika dobne skupine 5 do 12 godina s dijagnosticiranim poremećajem u ponašanju (DBP) prema DSM-IV te graničnim mentalnim sposobnostima ili blagom do umjerenom retardacijom/poremećajem učenja. U dva klinička ispitivanja, risperidon u dozi od 0,02 do 0,06 mg/kg/ dan pokazao se značajno boljim od placeba, u prethodno definiranom primarnom ishodu, tj. promjeni u skali poteškoća u ponašanju prema *Nisonger-Child Behaviour Rating Form* (N-CBRF) u 6. tjednu u odnosu na početne vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Risperidon se metabolizira u 9-hidroksi-risperidon, koji farmakološki djeluje slično kao i risperidon (vidjeti dio „Biotransformacija i eliminacija“).

Apsorpcija

Risperidon se nakon oralne primjene u potpunosti apsorbira i u roku od 1 do 2 sata postiže vršne koncentracije u plazmi. Apsolutna oralna bioraspoloživost risperidona iznosi 70% (CV=25%). Relativna oralna bioraspoloživost risperidona iz tableta iznosi 94% (CV=10%) u usporedbi s otopinom. Hrana ne utječe na apsorpciju risperidona, stoga se može uzimati sa ili bez hrane. Kod

većine bolesnika stanje dinamičke ravnoteže risperidona postiže se nakon 1 dana, a 9-hidroksirisperidona nakon 4-5 dana primjene.

Distribucija

Distribucija risperidona je brza. Volumen distribucije iznosi 1-2 l/kg. Risperidon se u plazmi veže na albumin i alfa1-kiseli glikoprotein. Vežanje risperidona na bjelancevine plazme iznosi 90%, a 9-hidroksi-risperidona 77%.

Biotransformacija i eliminacija

Risperidon se metabolizira pomoću izoenzima citokroma CYP2D6 u 9-hidroksi-risperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksi-risperidon predstavljaju djelatnu frakciju s antipsihotičkim učinkom. CYP2D6 podložan je genetskom polimorfizmu. Brzi CYP2D6 metabolizatori brzo pretvaraju risperidon u 9-hidroksi-risperidon, dok ga slabi metabolizatori pretvaraju znatno sporije. Unatoč tome što brzi metabolizatori imaju manju koncentraciju risperidona i više 9-hidroksi-risperidona od slabih metabolizatora, farmakokinetika kombinacije risperidona i 9-hidroksi-risperidona (tj. djelatna frakcija s antipsihotičnim učinkom), nakon jednokratne i višestrukih doza slična je u jakih i slabih metabolizatora CYP2D6.

Drugi metabolički put risperidona je N-dealkilacija. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da risperidon u klinički relevantnoj koncentraciji ne inhibira značajno metabolizam lijekova metaboliziranih putem citokrom P450 izozima, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP 3A5. Jedan tjedan nakon oralno primijenjenog risperidona, 70% doze izluči se urinom i 14% stolicom. U urinu, risperidon i 9-hidroksi-risperidon predstavljaju 35-45% oralno primijenjene doze.

Ostalo su inaktivni metaboliti. Nakon oralne primjene kod psihotičnih bolesnika, poluvrijeme eliminacije risperidona iznosi oko 3 sata. Poluvrijeme eliminacije 9-hidroksi-risperidona i djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom iznosi 24 sata.

Linearnost

Kod primjene doza koje su unutar terapijskog raspona, koncentracije risperidona u plazmi razmjerne su dozi.

Stariji bolesnici, oštećenje jetre i bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje jedne doze s oralnim risperidonom pokazao je kod starije populacije prosječno 43% višu koncentraciju djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom u plazmi, 38% dulje poluvrijeme te za 30% manji klirens djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom.

Kod odraslih s umjerenom bolesti bubrega klirens aktivnog ostatka iznosio je približno 48% u odnosu na klirens kod mladih zdravih odraslih osoba. Kod odraslih s teškom bolesti bubrega klirens aktivnog ostatka je iznosio približno 31% u odnosu na klirens kod mladih zdravih odraslih osoba. Poluzivot aktivnog dijela je 16,7 sati u mladih odraslih osoba, 24,9 sati kod odraslih s umjerenom bolesti bubrega (ili ~ 1,5 puta u odnosu na mlade odrasle osobe), i 28,8 sati kod osoba s teškom bolesti bubrega (ili ~ 1,7 puta u odnosu na mlade odrasle osobe). Kod bolesnika s oštećenjem jetre, koncentracija risperidona u plazmi bila je normalna, ali je srednja vrijednost slobodne frakcije risperidona u plazmi bila povišena za 37,1%.

Oralni klirens i vrijeme polueliminacije risperidona i aktivnog ostatka u odraslih osoba s umjerenim i teškim oštećenjem jetre nisu bili značajno različiti od parametara u mladih zdravih odraslih osoba.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika risperidona i 9-hidroksi-risperidona te djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom kod djece slična je kao kod odraslih.

Spol, rasa i navika pušenja

Farmakokinetičkom analizom populacije uočeno je da spol, rasa ili navika pušenja ne utječu na farmakokinetiku risperidona ili djelatnu frakciju s antipsihotičkim učinkom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima (sub)kronične toksičnosti, pri kojima je lijek primijenjen kod spolno nezrelih štakora i pasa, uočeni su o dozi ovisni učinci na ženske i muške reproduktivne organe te mliječne žlijezde. Ovi učinci bili su vezani uz povišenu razinu prolaktina u serumu, što je posljedica blokiranja djelovanja D2-dopaminskih receptora risperidonom. Dodatno, ispitivanja na kulturi stanica upućuju na to kako bi prolaktin mogao stimulirati rast stanica humanog karcinoma dojke. Risperidon nije bio teratogen za štakore i zečeve. U reprodukcijским ispitivanjima s risperidonom kod štakora, primijećene su nuspojave vezane uz ponašanje pri parenju te uz porodnu težinu i preživljenje mladunčadi. Kod štakora, intrauterina izloženost risperidonu bila je povezana s kognitivnim deficitima u odrasloj dobi. Drugi dopaminski antagonisti, kada su primijenjeni kod skotnih životinja, prouzrokovali su negativan učinak na učenje i razvoj motorike kod mladunčadi.

U baterijama testova risperidon nije bio genotoksičan. Kod oralnih ispitivanja karcinogenosti risperidona kod štakora i miševa, primijećeno je povećanje adenoma hipofize (kod miševa), endokrinog adenoma pankreasa (kod štakora) i adenoma mliječnih žlijezda (kod obje vrste). Ovi tumori mogu biti povezani s produljenim antagonizmom na dopaminskim D2-receptorima i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih nalaza kod glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat. *In vitro* i *in vivo* životinjski modeli pokazali su da visoke doze risperidona mogu uzrokovati produljenje QT intervala, što je bilo povezano s teoretski povećanim rizikom od aritmije *torsade de pointes* kod bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob, preželatiniziran
natrijev škrob glikolat (tip A)
magnezijev stearat

1 mg

Ovojnica

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 6000
makrogol 400

2 mg

Ovojnica

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza

makrogol 6000
makrogol 400
željezo oksid crveno (E172)
željezo oksid žuto (E172)

3 mg

Ovojnica

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 6000
makrogol 400
quinoline yellow aluminium lake (E 104)

4 mg

Ovojnica

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 6000
makrogol 400
željezo oksid žuto (E172)
quinoline yellow aluminium lake (E 104)
indigo carmine aluminium lake (E 132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (bezbojni prozirni PVC/PVdC/Al), papirnata kutija

1 mg

10, 20, 30, 50, 60 i 100 filmom obloženih tableta

2 mg

10, 20, 30, 50, 60 i 100 filmom obloženih tableta

3 mg

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 100 filmom obloženih tableta

4 mg

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 100 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Risset 1 mg filmom obložene tablete: HR-H-162688754
Risset 2 mg filmom obložene tablete: HR-H-843906533
Risset 3 mg filmom obložene tablete: HR-H-891377553
Risset 4 mg filmom obložene tablete: HR-H-778942075

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29.04.2015./17.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. 7. 2023.