

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Risperidon Farmax 1 mg potahované tablety
Risperidon Farmax 2 mg potahované tablety
Risperidon Farmax 3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Risperidon Farmax 1 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje risperidonum 1 mg.
Risperidon Farmax 2 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje risperidonum 2 mg.
Risperidon Farmax 3 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje risperidonum 3 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 1mg potahovaná tableta obsahuje 47,50 mg laktosy a 0,08 mg sodíku.

Jedna 2mg potahovaná tableta obsahuje 95,00 mg laktosy, 0,024 mg oranžové žluti (E110) a 0,16 mg sodíku.

Jedna 3mg potahovaná tableta obsahuje 142,50 mg laktosy, 0,17 mg chinolinové žluti (E104) a 0,24 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Přípravek Risperidon Farmax 1 mg potahované tablety jsou bílé, bikonvexní, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Přípravek Risperidon Farmax 2 mg potahované tablety jsou světle oranžové, bikonvexní, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Přípravek Risperidon Farmax 3 mg potahované tablety jsou světle žluté, bikonvexní, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Risperidon Farmax je indikován k léčbě schizofrenie.

Risperidon Farmax je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod provázejících bipolární poruchy.

Risperidon Farmax je indikován ke krátkodobé léčbě (do 6 týdnů) přetrvávající agrese u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí, kteří neodpovídají na nefarmakologické postupy a u kterých hrozí riziko sebepoškození nebo poškození ostatních.

Risperidon Farmax je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě (až do 6 týdnů) přetrvávající agrese při poruchách chování u dětí od 5 let věku a dospívajících s podprůměrnými intelektuálními funkcemi nebo mentální retardací diagnostikovanými na základě kritérií DSM-IV,

u kterých závažnost agresivity nebo jiné formy disruptivního chování vyžadují farmakologickou léčbu.

Farmakologická léčba má být součástí rozsáhlého léčebného programu, který zahrne i psychosociální a vzdělávací intervence. Doporučuje se, aby byl risperidon předepsán specialistou v dětské neurologii a psychiatrem pro děti a dospívající nebo lékařem, který je dobře seznámen s léčbou poruch chování u dětí a dospívajících.

4.2 Dávkování a způsob podání

K dosažení síly 0,5 mg nebo 0,25 mg musí být použit jiný přípravek.

Dávkování

Schizofrenie

Dospělí

Risperidon Farmax je možno užívat jednou nebo dvakrát denně.

Léčba se zahajuje dávkou 2 mg risperidonu denně. Druhý den je možno dávku zvýšit na 4 mg. Tuto dávku lze ponechat nezměněnou nebo ji v případě potřeby dále individuálně upravovat. Pro většinu pacientů činí optimální denní dávka 4 až 6 mg. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrační fáze a nižší úvodní dávka a udržovací dávka.

Dávky nad 10 mg denně již neprokázaly vyšší účinnost ve srovnání s nižšími dávkami a mohou vést ke zvýšenému výskytu extrapyramidových symptomů. Bezpečnost dávek nad 16 mg denně nebyla hodnocena, a proto se tyto dávky nedoporučují.

Starší pacienti

Léčba se zahajuje doporučenou dávkou 0,5 mg dvakrát denně. Toto dávkování lze individuálně přizpůsobovat zvyšováním o 0,5 mg dvakrát denně na 1 až 2 mg dvakrát denně.

Pediatrická populace

Risperidon se nedoporučuje k používání u dětí do 18 let věku se schizofrenií vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti.

Manické epizody u bipolární poruchy

Dospělí

Risperidon Farmax by měl být užíván jednou denně, s počáteční dávkou 2 mg risperidonu. Tuto dávku lze v případě potřeby individuálně upravovat zvyšováním o 1 mg denně, avšak ne častěji než ve 24hodinových intervalech. Risperidon může být podáván ve flexibilních dávkách v rozmezí od 1 do 6 mg denně tak, aby u každého pacienta byla optimalizována úroveň účinnosti a snášenlivosti. Denní dávky nad 6 mg risperidonu nebyly u pacientů s manickými epizodami hodnoceny.

Jako u každé symptomatické léčby je zapotřebí pokračování léčby přípravkem Risperidon Farmax průběžně hodnotit a posuzovat.

Starší pacienti

Doporučená úvodní dávka je 0,5 mg dvakrát denně. Tuto dávku lze individuálně upravovat o 0,5 mg dvakrát denně do 1 až 2 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že klinické zkušenosti s podáváním starším pacientům jsou omezené, je nutno věnovat tomuto podávání zvýšenou pozornost.

Pediatrická populace

Risperidon se nedoporučuje k používání u dětí do 18 let s bipolární mání vzhledem k nedostatku klinických údajů o účinnosti.

Přetrvávající agrese u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí

Úvodní doporučená dávka činí 0,25 mg dvakrát denně. Toto dávkování může být individuálně upravováno zvyšováním o 0,25 mg dvakrát denně, ale ne častěji než obden. Optimální dávka je pro většinu pacientů 0,5 mg dvakrát denně. Pro některé pacienty však může být vhodnější dávkování až do 1 mg dvakrát denně.

U pacientů s přetrvávající agresí u Alzheimerovy demence se Risperidon Farmax nemá podávat déle než 6 týdnů. Během léčby je zapotřebí pacienty často a pravidelně hodnotit a posuzovat nutnost další léčby.

Poruchy chování

Děti a dospívající ve věku od 5 do 18 let

U pacientů ≥ 50 kg činí úvodní doporučená dávka 0,5 mg jednou denně. Tato dávka může být v případě potřeby individuálně upravována zvyšováním o 0,5 mg jednou denně, ne častěji než obden. Optimální dávka pro většinu pacientů představuje 1 mg jednou denně. Pro některé pacienty však může být vhodná dávka od 0,5 mg jednou denně, zatímco pro jiné 1,5 mg jednou denně. U pacientů < 50 kg činí úvodní doporučená dávka 0,25 mg jednou denně. Tato dávka může být v případě potřeby individuálně upravována zvyšováním o 0,25 mg jednou denně, ne častěji než obden. Optimální dávka pro většinu pacientů představuje 0,5 mg jednou denně. Pro některé pacienty však může být vhodná dávka od 0,25 mg jednou denně, zatímco pro jiné 0,75 mg jednou denně.

Jako u každé symptomatické léčby je zapotřebí pokračování léčby přípravkem Risperidon Farmax průběžně hodnotit a posuzovat nutnost další léčby.

Risperidon Farmax se nedoporučuje u dětí mladších než 5 let, protože u dětí do 5 let, které trpí touto poruchou, nejsou s podáváním risperidonu žádné zkušenosti.

Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin vykazují nižší schopnost eliminovat účinnou antipsychotickou složku než dospělí s normální funkcí ledvin. Pacienti s poruchou funkce jater vykazují zvýšené plazmatické koncentrace volné frakce risperidonu.

Nezávisle na indikaci by měly být u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater sníženy úvodní a následné dávky na polovinu a zpomalena titrace dávky.

Risperidon Farmax by měl být u těchto skupin pacientů užíván s opatrností.

Způsob podání

Risperidon Farmax je určen k perorálnímu podání. Potrava neovlivňuje absorpci přípravku Risperidon Farmax.

Pro ukončení léčby se doporučuje postupné snižování dávky. Po náhlém vysazení vysokých dávek antipsychotických léčivých přípravků byly velmi vzácně popsány abstinenční příznaky, které zahrnovaly nauzeu, zvracení, pocení a nespavost (viz bod 4.8). Může se také vyskytnout návrat psychotických příznaků a bylo hlášeno nebezpečí mimovolních pohybů (jako akatizie, dystonie a dyskineze).

Převádění z léčby ostatními antipsychotiky

V lékařsky odůvodněných případech se doporučuje předchozí medikaci postupně snižovat a současně zavádět léčbu přípravkem Risperidon Farmax. Pacienty dosud léčené depotními antipsychotiky lze v

lékařsky odůvodněných případech převádět na Risperidon Farmax namísto příští plánované injekce. Nutnost pokračování zavedené medikace antiparkinsoniky je zapotřebí průběžně opakovaně posuzovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Starší pacienti s demencí

Zvýšení mortality u starších osob s demencí

V meta-analýze 17 kontrolovaných klinických studií atypických antipsychotik, včetně risperidonu, u starších pacientů s demencí léčených atypickými antipsychotiky byla ve srovnání s placebem zvýšena mortalita. V klinických studiích kontrolovaných placebem s perorálním risperidonem byla v této populaci incidence mortality 4,0 % u pacientů léčených risperidonem ve srovnání s 3,1 % u skupiny léčené placebem. Poměr odds ratio (95% interval spolehlivosti) byl 1,21 (0,7, 2,1). Průměrný věk (rozmezí) pacientů, kteří zemřeli, byl 86 let (rozmezí 67 - 100). Údaje ze dvou velkých observačních studií ukázaly, že u starších osob s demencí léčených klasickými antipsychotiky je nepatrně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s osobami, které léčeny nejsou. Neexistují dostatečné údaje, aby bylo možno přesně určit zvýšení tohoto rizika; příčina tohoto rizika není známa. Do jaké míry lze nálezy zvýšené úmrtnosti v observačních studiích spojit s antipsychotiky oproti některým charakteristikám pacientů není jasné.

Současné užívání furosemidu

V placebem kontrolovaných klinických studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byla mortalita ve skupině s furosemidem a risperidonem vyšší (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozpětí 75 - 97) než při léčbě samotným risperidonem (3,1 %; průměrný věk 84 let, rozpětí 70 - 96) nebo samotným furosemidem (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozpětí 67 - 90). Zvýšená mortalita pacientů léčených furosemidem spolu s risperidonem byla pozorována ve dvou ze čtyř klinických studií. Současné užívání risperidonu s dalšími diuretiky (hlavně thiazidovými diuretiky užívanými v nízké dávce) nebylo s podobnými nálezy spojeno.

Patofyziologický mechanismus k vysvětlení tohoto jevu není znám a žádná konzistentní příčina úmrtí nebyla zjištěna. Přesto však je zapotřebí věnovat této kombinaci nebo současnému podávání dalších silných diuretik zvýšenou pozornost a před zahájením léčby touto kombinací posoudit riziko a prospěch. Incidence mortality u pacientů užívajících současně s risperidonem jiná diuretika nebyla zvýšena. Nezávisle na léčbě byla obecným rizikovým faktorem mortality dehydratace, a je proto zapotřebí jí u starších pacientů s demencí zamezit.

Cerebrovaskulární nežádoucí příhody (CVAE)

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí léčených některými atypickými antipsychotiky bylo pozorováno přibližně trojnásobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích příhod. Souhrnné údaje získané ze šesti placebem kontrolovaných studií s risperidonem u převážně starších pacientů (> 65 let) s demencí ukazují, že cerebrovaskulární nežádoucí účinky (závažné i nezávažné, kombinované) se vyskytly u 3,3 % (33/1 009) pacientů léčených risperidonem a u 1,2 % (8/712) pacientů, kteří užívali placebo. Poměr odds ratio činil (při 95% intervalu spolehlivosti) 2,96 (1,34, 7,50). Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám.

Zvýšené riziko nelze vyloučit ani pro jiná antipsychotika nebo další populace pacientů. U pacientů s rizikovými faktory cerebrovaskulárních příhod je nutno Risperidon Farmax používat s opatrností.

Riziko CVAE bylo významně zvýšeno u pacientů s demencí smíšeného nebo vaskulárního typu ve srovnání s Alzheimerovou demencí. Proto by pacienti s jinými typy demence než Alzheimerova neměli být léčeni risperidonem.

Lékař by měl posoudit rizika a přínosy použití přípravku Risperidon Farmax u starších pacientů s demencí a vzít v úvahu rizikové faktory cévní mozkové příhody u konkrétního pacienta. Pacient/osoba poskytující péči by měli být upozorněni, aby neprodleně hlásili známky a příznaky možných cerebrovaskulárních příhod, jako je náhlá slabost nebo necitlivost ve tváři, horních nebo dolních končetinách a obtíže s řečí nebo poruchy vidění. V takovém případě by měly být neprodleně posouzeny všechny léčebné možnosti, včetně vysazení risperidonu.

Risperidon Farmax je možno u přetrvávající agrese u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí použít pouze krátkodobě jako náhrada nefarmakologických přístupů, které měly pouze omezenou nebo žádnou účinnost a existuje-li potenciální riziko sebepoškození nebo poškození ostatních.

Pacienty je nutno opakovaně kontrolovat a nutnost léčby opakovaně přehodnocovat.

Ortostatická hypotenze

Vzhledem k bloádě alfa-aktivity způsobené risperidonem může docházet k (ortostatické) hypotenzi, zvláště během počáteční titrační fáze. Po uvedení přípravku na trh byla pozorována klinicky významná hypotenze při současném podávání risperidonu a antihypertenziv. Risperidon Farmax by měl být podáván s opatrností pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. při srdečním selhání, infarktu myokardu, poruchách vedení vzruchu, dehydrataci, hypovolémii nebo cerebrovaskulárním onemocnění); zde je zapotřebí dávky postupně titrovat dle doporučení (viz bod 4.2). Pokud se v průběhu léčby vyskytne hypotenze, mělo by být zváženo snížení dávky.

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U antipsychotik, včetně risperidonu, byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla během postmarketingového sledování hlášena velmi vzácně (< 1/10 000 pacientů).

Pacienti s anamnézou klinicky významného nízkého počtu bílých krvinek nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky mají být během počátečních měsíců léčby monitorováni a při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek při nepřítomnosti jeho jiných možných příčin zvážit ukončení léčby přípravkem Risperidon Farmax.

U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné příznaky infekce a pokud se takové příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů < 1 x 10⁹/l) je nutno léčbu přípravkem Risperidon Farmax ukončit a sledovat počet bílých krvinek do návratu k normálu.

Tardivní dyskineze / Extrapiramidové příznaky (TD/EPS)

Léčba přípravky s antagonistickým účinkem na dopaminové receptory je spojena s rizikem rozvoje tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolními pohyby, především svalů jazyka a/nebo obličeje. Nástup extrapyramidových příznaků je rizikovým faktorem pro tardivní dyskinezi. Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, mělo by být zváženo vysazení všech antipsychotik.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při léčbě antipsychotiky byl rovněž popsán neuroleptický maligní syndrom projevující se hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní instabilitou, poruchami vědomí a zvýšenými

plazmatickými hladinami kreatinfosfokinázy. K dalším příznakům může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní ledvinové selhání. Při výskytu uvedených příznaků je nutné vysadit všechna antipsychotika, včetně přípravku Risperidon Farmax.

Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování antipsychotik, včetně přípravku Risperidon Farmax, pacientům trpícím Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) by měli lékaři posoudit poměr rizika a prospěchu. Parkinsonova choroba se s risperidonem může zhoršit. U obou skupin může být zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšená citlivost k antipsychotikům; tito pacienti byli vyloučeni z klinických studií. K projevům této zvýšené citlivosti může patřit zmatenost, otupělost, posturální nestabilita s častými pády doprovázející extrapyramidové příznaky.

Hyperglykemie a diabetes mellitus

V průběhu léčby risperidonem byly hlášeny hyperglykemie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu. V některých případech byl hlášen předchozí přírůstek tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Spojení s ketoacidózou bylo hlášeno velmi vzácně a spojení s diabetickým kómatem vzácně. Doporučuje se příslušné klinické monitorování v souladu s užívanými doporučeními pro antipsychotika. U pacientů léčených jakýmkoli atypickým antipsychotikem, včetně přípravku Risperidon Farmax, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako jsou polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienty s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat pro možnost zhoršení schopnosti regulace hladiny glukosy.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Při užívání risperidonu bylo hlášeno významné zvýšení tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

Hyperprolaktinemie

Hyperprolaktinemie je častý nežádoucí účinek během léčby risperidonem. Je doporučeno stanovit hladinu prolaktinu v plazmě u pacientů s prokázanými nežádoucími účinky spojených s prolaktinem (např. gynekomastie, menstruační poruchy, anovulace, poruchy fertility, snížení libida, poruchy erekce a galaktorea).

Studie na tkáňových kulturách ukazují, že buněčný růst v lidských nádorech prsu může být stimulován prolaktinem. Ačkoli dosud nebyla v klinických a epidemiologických studiích prokázána přímá souvislost s podáváním antipsychotik, u pacientů s příslušnou anamnézou je nutno postupovat opatrně. U pacientů s existující hyperprolaktinemií a u pacientů s tumory s možnou závislostí na prolaktinu je nutno Risperidon Farmax používat s opatrností.

Prodloužení QT

Prodloužení QT intervalu bylo po uvedení přípravku na trh hlášeno velmi vzácně. Jako u jiných antipsychotik je nutno při předepisování risperidonu postupovat opatrně u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze, při bradykardii nebo poruchách elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hypomagnesemie), protože risperidon může při současném užívání s přípravky, které prodlužují QT interval, zvýšit riziko arytmogenního účinku.

Křeče

Risperidon Farmax je nutno používat opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo u jiných stavů, které potenciálně snižují práh pro vznik záchvatů.

Priapismus

Během léčby přípravkem Risperidon Farmax se může objevit priapismus vzhledem k bloádě alfa-adrenergního účinku risperidonem.

Regulace tělesné teploty

Antipsychotikům je přisuzováno narušení schopnosti těla snižovat tělesnou teplotu tělesného jádra. Pacientům, u kterých dojde k okolnostem přispívajícím ke zvýšení teploty tělesného jádra, např. intenzivní cvičení, vystavení extrémním teplotám, současně léčbě přípravky s anticholinergní aktivitou nebo dehydrataci, je při předepisování přípravku Risperidon Farmax nutno věnovat příslušnou péči.

Antiemetický účinek

V předklinických studiích s risperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u lidí, může maskovat příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy, jako je střevní neprůchodnost, Reyeův syndrom a mozkový nádor.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají oproti dospělým s normální funkcí ledvin sníženou schopnost eliminovat účinnou antipsychotickou frakci. Pacienti s poruchou funkce jater vykazují zvýšené plazmatické koncentrace volné frakce risperidonu (viz bod 4.2).

Žilní tromboembolismus

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory VTE, měly by být před i během léčby přípravkem Risperidon Farmax tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky

U pacientů léčených přípravky s alfa1a-adrenergním antagonistickým účinkem, včetně risperidonu (viz bod 4.8), byl během operací katarakty pozorován peroperační syndrom plovoucí duhovky (Intaroperative floppy iris syndrome = IFIS).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu a po operaci. Před operací by měl být oční chirurg informován o užívání přípravků s alfa1a-adrenergním antagonistickým účinkem v současnosti anebo v minulosti. Potenciální přínos ukončení léčby alfa1 - blokátorem před operací katarakty nebyl stanoven a musí být porovnán s rizikem ukončení léčby antipsychotiky.

Pediatrická populace

Před předepsáním risperidonu dítěti nebo dospívajícímu s poruchou chování je nutno pečlivě zhodnotit fyzikální a sociální příčiny agresivního chování jako je bolest nebo nepatřičné požadavky okolí.

Sedativní účinek risperidonu je nutno u této populace důkladně monitorovat vzhledem k možnému vlivu na schopnost učit se. Změna doby podávání risperidonu může u dětí a dospívajících zmírnit vliv sedace na pozornost.

Risperidon byl spojován se středními přírůstky tělesné hmotnosti a body mass indexu (BMI). U pacientů se doporučuje před zahájením léčby změřit tělesnou hmotnost a dále ji pravidelně sledovat. Změny tělesné výšky v dlouhodobé otevřené rozšířené studii byly v rámci očekávaných norem

příslušných věku. Dlouhodobý vliv risperidonu na sexuální zrání a tělesnou výšku nebyl dostatečně zkoumán.

Vzhledem k potenciálnímu vlivu dlouhodobé hyperprolaktinémie na růst a sexuální zrání u dětí a dospívajících je nutno zvážit pravidelné klinické posouzení endokrinologického stavu, včetně stanovení tělesné výšky, hmotnosti, sexuální zralosti, monitorování menstruace a jiných účinků potenciálně spojených s prolaktinem.

Výsledky z malé postmarketingové observační studie ukázaly, že jedinci ve věkovém rozmezí 8 – 16 let, kteří užívali risperidon, byli v průměru přibližně o 3,0 až 4,8 cm vyšší než ti, kteří užívali jinou atypickou antipsychotickou léčbu. Tato studie nebyla dostatečná ke stanovení, zda měla expozice risperidonu nějaký vliv na konečnou tělesnou výšku v dospělosti, nebo zda byl výsledek způsoben přímým účinkem risperidonu na růst kostí, nebo účinkem základního onemocnění na růst kostí nebo důsledek efektivnější kontroly základního onemocnění s následným vzestupem lineárního růstu.

Během léčby risperidonom je nutno provádět pravidelná vyšetření extrapyramidových symptomů a jiných poruch hybnosti.

Specifická doporučení pro dávkování u dětí a dospívajících jsou uvedena v bodu 4.2.

Pomocné látky

Potahované tablety obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Risperidon Farmax 2 mg potahované tablety obsahuje oranžovou žluť (E110). Může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce související s farmakodynamikou

Přípravky prodlužující QT interval

Stejně jako u jiných antipsychotik je nutná opatrnost při předepisování risperidonu spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika (např. chinidin, disopyramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyklickými antidepresivy (např. amitriptylin), tetracyklickými antidepresivy (např. maprotilin), některými antihistaminiky, jinými antipsychotiky, některými antimalariky (např. chinin a meflochin) a přípravky způsobujícími poruchu elektrolytové rovnováhy (hypokalemii, hypomagnesemii), bradykardii nebo přípravky, které inhibují metabolismus risperidonu v játrech. Tento seznam je orientační, nikoli úplný.

Centrálně účinkující přípravky a alkohol Risperidon je nutno používat opatrně v kombinaci s dalšími centrálně účinkujícími látkami včetně alkoholu, opioidů, antihistaminik a benzodiazepinů vzhledem ke zvýšenému riziku sedace.

Levodopa a agonisté dopaminu

Risperidon Farmax může zeslabit účinek levodopy a jiných agonistů dopaminu. Je-li tato kombinace nutná, zejména v konečném stadiu Parkinsonovy choroby, je nutno předepsat nejnižší účinnou dávku obou přípravků.

Antihypertenziva

V postmarketingovém období byla při současném používání risperidonu a antihypertenziv pozorována klinicky významná hypotenze.

Paliperidon

Současné užívání perorálního přípravku Risperidon Farmax s paliperidonem se nedoporučuje, protože paliperidon je účinným metabolitem risperidonu a jejich kombinace může vést ke zvýšené expozici antipsychotické frakce.

Interakce související s farmakokinetikou

Potrava neovlivňuje absorpci přípravku Risperidone Farmax.

Risperidon je metabolizován převážně prostřednictvím CYP2D6 a v menší míře prostřednictvím CYP3A4. Jak risperidon, tak i jeho aktivní metabolit 9-hydroxy-risperidon jsou substráty P-glykoproteinu (P-gp). Látky, které ovlivňují aktivitu CYP2D6 nebo silné inhibitory nebo induktory aktivity CYP3A4 a/nebo P-gp mohou mít účinek na farmakokinetiku účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Silné inhibitory CYP2D6

Současné podávání risperidonu se silným inhibitorem CYP2D6 může zvýšit plazmatické koncentrace risperidonu, ale méně už koncentrace účinné antipsychotické frakce. Vyšší dávky silného inhibitoru CYP2D6 mohou zvýšit koncentraci účinné antipsychotické frakce risperidonu (např. paroxetin, viz níže). Předpokládá se, že jiné inhibitory CYP2D6, jako je chinidin, mohou mít vliv na plazmatické koncentrace risperidonu podobným způsobem. Při zahájení či ukončení léčby a současném užívání paroxetinu, chinidinu nebo jiného silného inhibitoru CYP2D6, zvláště při vyšších dávkách, má lékař přehodnotit dávkování přípravku Risperidone Farmax.

Inhibitory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu

Současné užívání risperidonu spolu se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo inhibitory P-gp může podstatně zvýšit plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Pokud je zahájena nebo ukončena léčba současně užívaným itrakonazolem a/nebo jiným silným inhibitorem CYP3A4 a/nebo P-gp, má lékař přehodnotit dávkování přípravku Risperidone Farmax.

Induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu

Současné užívání risperidonu spolu se silnými induktory CYP3A4 a/nebo induktory P-gp může snížit plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Pokud je zahájena nebo ukončena léčba současně užívaným karbamazepinem a/nebo jiným silným induktorem CYP3A4 a/nebo P-gp, má lékař přehodnotit dávkování přípravku Risperidone Farmax. Účinky induktorů CYP3A4 se projevují v závislosti na čase a může trvat nejméně 2 týdny od zahájení léčby do dosažení maximálního účinku. Naopak při ukončení léčby může trvat nejméně 2 týdny, než indukce CYP3A4 poklesne.

Léky s vysokou vazbou na proteiny

Pokud je risperidon užíván spolu s přípravky s vysokou vazbou na proteiny, není klinicky relevantní vytlačení z vazby na plazmatické bílkoviny ani u jednoho z léků. Při současném podávání těchto přípravků je třeba nahlédnout do informací o přípravku pro informace o způsobu metabolismu a možné potřebě úpravy dávkování.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Relevance výsledků z těchto studií u pediatrické populace není známa.

Současné užívání psychostimulantů (např. methylfenidátu) spolu s risperidonem u dětí a dospívajících neovlivnilo farmakokinetiku a účinnost risperidonu.

Příklady

Příklady přípravků, které se mohou potenciálně ovlivňovat, nebo u kterých nebyly prokázány interakce s risperidonem jsou uvedeny níže:

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku risperidonu

Antibakteriální látky

- Erythromycin, mírný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp nemění farmakokinetiku risperidonu a účinné antipsychotické frakce.
- Rifampicin, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp snižuje plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce.

Anticholinesterázy

- Donepezil a galantamin, oba substráty CYP2D6 a CYP3A4, nevykazují klinicky významný účinek na farmakokinetiku risperidonu ani účinné antipsychotické frakce.

Antiepileptika

- Karbamazepin, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp prokazatelně snižuje plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Podobné účinky mohou být pozorovány např. u fenytoinu a fenobarbitalu, které také indukují jaterní enzym CYP3A4, stejně jako P-glykoprotein.
- Topiramát mírně snižuje biologickou dostupnost risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce. Proto není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

Antimykotika

- Itrakonazol, silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v dávce 200 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace účinné psychotické frakce přibližně o 70 % při dávce risperidonu 2 až 8 mg/den.
- Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v dávce 200 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu a snižuje plazmatické koncentrace 9-hydroxyrisperidonu.

Antipsychotika

- Fenothiaziny mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce.

Antivirotika

- Inhibitory proteázy: nejsou dostupné údaje z oficiálního hodnocení, nicméně vzhledem k tomu, že ritonavir je silným inhibitorem CYP3A4 a slabým inhibitorem CYP2D6, mohou ritonavir a ritonavirem zesílené inhibitory proteázy zvýšit koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Betablokátory

- Některé betablokátory mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce.

Blokátory kalciových kanálů

- Verapamil, mírný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu a účinné antipsychotické frakce.

Gastrointestinální přípravky

- Antagonisté H₂-receptorů: cimetidin a ranitidin, oba slabé inhibitory CYP2D6 a CYP3A4, zvyšují

biologickou dostupnost risperidonu, pouze minimálně však zvyšují dostupnost účinné antipsychotické frakce.

SSRI a tricyklická antidepresiva

- Fluoxetin, silný inhibitor CYP2D6, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu, ale méně už účinné antipsychotické frakce.
- Paroxetin, silný inhibitor CYP2D6, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu, ale při dávce do 20 mg/den už méně koncentrace účinné antipsychotické frakce. Vyšší dávky paroxetinu však mohou zvýšit plazmatickou koncentraci i u účinné antipsychotické frakce.
- Tricyklická antidepresiva mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, ale nikoli účinné antipsychotické frakce. Amitriptylin neovlivňuje farmakokinetiku risperidonu ani účinné antipsychotické frakce.
- Sertralin, slabý inhibitor CYP2D6, a fluvoxamin, slabý inhibitor CYP3A4, v dávce až do 100 mg/den nejsou spojovány s klinicky významnými změnami v koncentracích účinné antipsychotické frakce risperidonu. Nicméně denní dávky sertralinu nebo fluvoxaminu vyšší než 100 mg mohou zvýšit koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Účinky risperidonu na farmakokinetiku ostatních přípravků

Antiepileptika

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku valproátu nebo topiramátu.

Antipsychotika

- Aripiprazol, substrát CYP2D6 a CYP3A4: risperidon v tabletách nebo injekcích neovlivňuje farmakokinetiku aripiprazolu a jeho aktivního metabolitu dehydroaripiprazolu.

Digitalisové glykosidy

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu.

Lithium

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku lithia.

Současné užívání risperidonu s furosemidem

- Viz informace v bodě 4.4 týkající se zvýšené úmrtnosti starších pacientů s demencí, užívajících současně furosemid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání risperidonu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Risperidon nebyl ve studiích na zvířatech teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně přípravku Risperidon Farmax), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

Risperidon Farmax by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Je-li nutné přerušit léčbu během těhotenství, nesmí se léčba ukončit náhle.

Kojení

Ve studiích na zvířatech byl risperidon i 9-hydroxy-risperidon vylučován do mléka. Bylo prokázáno, že se risperidon a 9-hydroxy-risperidon vylučují v malém množství také do lidského mateřského mléka. O nežádoucích účincích na kojené děti nejsou dostupné údaje. Výhody kojení by proto měly

být posouzeny oproti potenciálnímu riziku pro dítě.

Fertilita

Podobně jako další léčivé přípravky, které antagonizují dopaminové D2 receptory, zvyšuje Risperidon Farmax hladinu prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačovat hypothalamický GnRH, což vede ke snížení sekrece gonadotropinu hypofýzou. To může dále inhibovat reprodukční funkce u žen i mužů narušením gonadální steroidogeneze.

V předklinických studiích nebyly pozorovány relevantní účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risperidon Farmax má malý nebo středně významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem k jeho potenciálním účinkům na nervový systém a na zrak (viz bod 4.8). Proto by pacienti měli být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (výskyt $\geq 10\%$) jsou: Parkinsonismus, sedace/somnolence, bolest hlavy a nespavost.

Nežádoucí účinky, jeví se jako závislé na dávce, zahrnují parkinsonismus a akatizii.

Dále jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a postmarketingového sledování. Používána je následující terminologie a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace		pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močových cest, infekce ucha, chřipka	infekce dýchacích cest, cystitida, infekce oka, tonsilitida, onychomykóza, celulitida, lokalizovaná infekce, virová infekce, akarodermatitida	infekce	
Poruchy krve a			neutropenie, snížení počtu bílých krvinek, trombocytopenie,	agranulocytóza ^c	

lymfatického systému			anemie, snížení hematokritu, zvýšení počtu eozinofilů		
Poruchy imunitního systému			hypersensitivita	anafylaktická reakce ^c	
Endokrinní poruchy		hyperprolaktinemie ^a		nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukosy v moči	
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus ^b , hyperglykemie, polydipsie, snížení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	otrava vodou ^c , hypoglykemie, hyperinsulinemie ^c , zvýšení hladin triglyceridů v krvi	diabetická ketoacidóza
Psychiatrické poruchy	nespavost ^d	porucha spánku, agitovanost, deprese, úzkost	mánie, stav zmatenosti, snížení libida, nervozita, noční můry	otupělost, anorgasmie	
Poruchy nervového systému	sedace/somnolence, parkinsonismus ^d , bolest hlavy	akatie ^d , dystonie ^d , závrat', dyskineze ^d , tremor	tardivní dyskineze, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty, ztráta vědomí, konvulze ^d , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, porucha rovnováhy, abnormální koordinace, posturální závrat', porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrovaskulární porucha, diabetická koma, titubace hlavy	
Poruchy oka		rozmazané vidění, konjunktivitida	fotofobie, suché oko, zvýšená tvorba slz, oční hyperemie	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, tvorba krust na okraji víček, syndrom plovoucí duhovky (peroperační) ^c	

Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha		
Srdeční poruchy		tachykardie	fibrilace síní, atrioventrikulární blokáda, poruchy vedení vzruchu, prodloužení QT na EKG, bradykardie, abnormální EKG, palpitate	sinusová arytmie	
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly	plicní embolie, žilní trombóza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, kašel, epistaxe, kongesce nosní sliznice	aspirační pneumonie, plicní kongesce, kongesce dýchacích cest, abnormální zvuky na plicích (chůpky), chropy, dysfonie, respirační onemocnění	syndrom spánkové apnoe, hyperventilace	
Gastro-intestinální poruchy		bolest břicha, břišní diskomfort, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů	inkontinence stolice, fekalom, gastroenteritida, dysfagie, flatulence	pankreatitida, obstrukce střev, otok jazyka, cheilitida	ileus
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, erytém	kopřivka, svědění, alopecie, hyperkeratóza, ekzém, suchá kůže, změna zbarvení kůže, akné, seboroická dermatitida, poruchy kůže, kožní léze	poléková vyrážka, lupy	angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové spasmy, muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatin-fosfokinázy v krvi, abnormální držení těla, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolest krční páteře	rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových		inkontinence moči	polakisurie, retence moči, dysurie		

cest					
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím				syndrom z vysazení léku u novorozenců ^c	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			erекtilní dysfunkce, porucha ejakulace, amenorea, porucha menstruace ^d , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů, nepříjemný pocit v prsou, vaginální výtok	priapismus ^c , opoždění menstruace, zduření prsů, zvětšení prsů, sekrece z prsů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		otok ^d , pyrexie, bolest na hrudi, astenie, únava, bolest	otok obličeje, zimnice, zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, žízeň, nepříjemný pocit na hrudi, malátnost, abnormální pocit, diskomfort	hypotermie, snížení tělesné teploty, chlad končetin, syndrom z vysazení léku, indurace ^c	
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení hladin jaterních transamináz, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, zvýšení hodnot jaterních enzymů	žloutenka	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pád	bolest spojená se zákrokem		

^a Hyperprolaktinémie může v některých případech vést ke gynekomastii, menstruačním potížím, amenoree, galaktoree.

^b V placebem kontrolovaných studiích byl diabetes mellitus hlášen u 0,18 % risperidonem léčených pacientů ve srovnání s 0,11 % ve skupině s placebem. Celkový výskyt ze všech klinických studií byl u pacientů léčených risperidonem 0,43 %.

^c Nebylo pozorováno v klinických studiích s risperidonem, ale po uvedení risperidonu na trh.

^d Může se vyskytnout extrapyramidová porucha: Parkinsonismus (hypersekrece slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigidita „ozubeného kola“, bradykineze, hypokineze, maskovitý obličej (ztuhlost obličejových svalů), svalové napětí, akineze, ztuhlost šíje, svalová ztuhlost, parkinsonská chůze a abnormální glabelární reflex, parkinsonský klidový třes), akatizie (akatizie, neklid, hyperkineze a syndrom neklidných nohou), třes, dyskineze (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystonie.

Dystonie zahrnuje dystonii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové kontrakce, svalové kontrakce, blefarospasmus, okulogyrickou krizi, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus. Je nutno si uvědomit, že bylo zahrnuto širší

spektrum příznaků, které nemusejí mít nutně extrapyramidový původ. Insomnie zahrnuje iniciální insomnii, střední insomnii; Konvulze zahrnují konvulze typu grand mal; menstruační poruchy zahrnují nepravidelnou menstruaci, oligomenoreu; edém zahrnuje celkový edém, periferní edém, důlkový edém.

Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem obsahujících paliperidon

Paliperidon je účinným metabolitem risperidonu, proto jsou profily nežádoucích účinků obou látek (včetně jak perorálních perorálních, tak injekčních lékových forem) relevantní. K výše uvedeným nežádoucím účinkům byly při užívání přípravků s paliperidonelem navíc pozorovány následující nežádoucí účinky, které lze očekávat také u přípravku Risperidon Farmax.

Srdeční poruchy: Syndrom posturální ortostatické tachykardie

Účinky třídy

Podobně jako u jiných antipsychotik byly po uvedení na trh hlášeny velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu. Další účinky na srdce spojené s touto skupinou přípravků hlášené u antipsychotik, která prodlužují QT interval, zahrnují ventrikulární arytmií, ventrikulární fibrilaci, ventrikulární tachykardii, náhlé úmrtí, zástavu srdce a torsade de pointes.

Žilní tromboembolismus

V souvislosti s antipsychotiky byly hlášeny případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy (četnost není známa).

Nárůst tělesné hmotnosti

Podíl pacientů se schizofrenií léčených risperidonelem a placebem, kteří dosáhli nárůstu tělesné hmotnosti ≥ 7 %, byl porovnán v souhrnné analýze 6 – 8týdenních placebem kontrolovaných klinických studií; závěrem byl statisticky významně větší nárůst tělesné hmotnosti u pacientů léčených risperidonelem (18 %) oproti placebo (9 %).

V souhrnné analýze 3týdenních placebem kontrolovaných studií u dospělých pacientů s akutní mánií byl výskyt nárůstu tělesné hmotnosti ≥ 7 % v cílovém parametru srovnatelný u skupiny s risperidonelem (2,5 %) a u skupiny s placebem (2,4 %) a byl mírně vyšší u skupiny s aktivní kontrolou (3,5 %).

V populaci dětí a dospívajících s poruchami chování a jinými disruptivními poruchami chování byl v dlouhodobých klinických studiích střední nárůst tělesné hmotnosti 7,3 kg po 12 měsících léčby. Očekávaný nárůst tělesné hmotnosti normálních dětí mezi 5 – 12 lety je 3 až 5 kg za rok. Mezi 12 - 16 rokem věku je nárůst tělesné hmotnosti 3 až 5 kg za rok zachován u dívek, zatímco u chlapců je přibližně 5 kg za rok.

Další informace u zvláštních populací

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny s vyšším výskytem u starších pacientů s demencí nebo pediatrických pacientů než u dospělé populace, jsou uvedeny níže:

Starší pacienti s demencí

Frekvence transitorních ischemických atak a cerebrovaskulárních příhod hlášených jako nežádoucí účinky v klinických studiích u starších pacientů s demencí byla 1,4 %, resp. 1,5 %. Dále byly s frekvencí ≥ 5 % a s nejméně dvojnásobnou frekvencí než u dospělé populace hlášeny u starších pacientů s demencí tyto nežádoucí účinky: infekce močových cest, periferní otok, letargie a kašel.

Pediatrická populace

Obecně platí, že se u dětí dají předpokládat podobné nežádoucí účinky jako u dospělých. U pediatrických pacientů (5 až 17 let) byly s frekvencí ≥ 5 % a s nejméně dvojnásobnou frekvencí než v klinických studiích u dospělé populace hlášeny tyto nežádoucí účinky: somnolence/sedace, únava, bolest hlavy, zvýšení chuti k jídlu, zvracení, infekce horních cest dýchacích, kongesce nosní sliznice, bolest břicha, závrť, kašel, pyrexie, tremor, průjem a enuréza.

Vliv dlouhodobé léčby risperidonelem na sexuální zralost a tělesnou výšku nebyl dostatečně hodnocen (viz bod 4.4, podbod Pediatrická populace).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Všeobecně se jedná o příznaky vyplývající z vystupňování známých farmakologických účinků risperidonu. Patří k nim ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze a extrapyramidové symptomy. Při předávkování byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a konvulzí. Torsade de pointes byly hlášeny v souvislosti s kombinovaným předávkováním risperidonom a paroxetinem.

V případě akutního předávkování je zapotřebí zjistit, zda se nejedná o současné předávkování více přípravky.

Léčba

Je nutné udržovat průchodnost dýchacích cest a zajistit adekvátní okysličení a ventilaci. Je možno zvážit rovněž výplach žaludku (po intubaci, je-li pacient v bezvědomí) a podání živočišného uhlí společně s laxativem, pokud byl příjem léčivého přípravku méně než před jednou hodinou. Okamžitě je nutno zahájit monitorování kardiovaskulárních funkcí a udržovat je kontinuálně s cílem detekce možných arytmií.

Specifické antidotum risperidonu není známo, proto je zapotřebí zahájit podpůrnou léčbu. Hypotenzi a cirkulační kolaps je nutno léčit adekvátním způsobem - intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetiky. Při závažných extrapyramidových příznacích by měla být podávána anticholinergika. Pacient by měl být podroben pečlivému lékařskému dohledu a monitorován až do normalizace stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX08

Mechanismus účinku

Risperidon je selektivní monoaminergní antagonist a s jedinečnými vlastnostmi. Vyznačuje se vysokou afinitou k serotoninergním 5-HT₂ a dopaminergním D₂ receptorům. Risperidon se rovněž váže na alfa₁-adrenergní receptory a s nižší afinitou na H₁-histaminové a alfa₂-adrenergní receptory. Risperidon nemá afinitu k cholinergním receptorům. Ačkoliv je risperidon velmi silným D₂ antagonistou, s čímž souvisí jeho terapeutický účinek na pozitivní příznaky schizofrenie, ve srovnání s klasickými antipsychotiky způsobuje nižší útlum motorické aktivity a méně často navozuje katalepsii. Vyvážený centrální serotoninový a dopaminový antagonismus může snižovat pohotovost k nežádoucím extrapyramidovým účinkům a současně rozšiřovat terapeutickou účinnost na negativní a afektivní symptomy schizofrenie.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost

Schizofrenie

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech studiích s trváním 4 až 8 týdnů, do kterých bylo zahrnuto více než 2 500 pacientů, kteří splňovali kritéria DSM-IV pro schizofrenii. V 6týdenní placebem kontrolované studii, která zahrnovala titraci risperidonu v dávkách až do 10 mg/den podávaných dvakrát denně, byl risperidon superiorní vůči placebu v celkovém skóre na škále Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). V 8týdenní placebem kontrolované klinické studii zahrnující 4 fixní dávky risperidonu (2, 6, 10 a 16 mg/den podávaných dvakrát denně), byly všechny čtyři skupiny s risperidonom superiorní vůči placebu v celkovém skóre na škále Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). V 8týdenní studii porovnávající dávky, která zahrnovala pět fixních dávek risperidonu (1, 4, 8, 12 a 16 mg/den podávaných dvakrát denně), byly skupiny se 4, 8 a 16 mg risperidonu za den superiorní vůči skupině s 1 mg risperidonu v celkovém skóre na škále PANSS. Ve 4týdenní placebem kontrolované studii porovnávající dávky, která zahrnovala dvě fixní dávky risperidonu (4 a 8 mg/den podávaných jednou denně), byly skupiny s oběma dávkami risperidonu superiorní vůči placebu v několika kritériích PANSS, včetně celkového PANSS a hodnocení odpovědi (> 20% snížení celkového skóre PANSS). V dlouhodobém hodnocení byli dospělí ambulantní pacienti splňující kritéria DSM-IV pro schizofrenii a klinicky stabilizovaní po nejméně 4 týdny na antipsychotické léčbě randomizováni do skupiny s risperidonom 2 až 8 mg/den nebo haloperidolem na pozorování relapsu po dobu 1 až 2 let. Během srovnávaného období byla doba do relapsu u pacientů léčených risperidonom signifikantně delší než u pacientů s haloperidolem.

Manické epizody u bipolární poruchy

Účinnost monoterapie risperidonom u akutní léčby manických epizod spojených s bipolárními poruchami I byla prokázána ve třech dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích s monoterapií u přibližně 820 pacientů, kteří trpěli bipolární poruchou I, založeno na kritériích DSM-IV. Ve třech studiích byl risperidon v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 3 mg ve dvou studiích a 2 mg v jedné studii) významně superiorní vůči placebu podle předem stanoveného primárního cílového parametru, tj. změny od původního stavu v celkovém skóre Young Mania Rating Scale (YMRS) ve 3. týdnu. Sekundární výstupy prokazující účinnost byly konzistentní s primárním výstupem. Procento pacientů s poklesem ≥ 50 % celkového skóre YMRS od počátečního stavu do hodnocení po 3. týdnu bylo signifikantně vyšší u risperidonu než u placeba. Jedna z těchto studií zahrnovala i větev s haloperidolem a 9týdenní dvojitě zaslepenou udržovací fázi. Účinnost byla zachována po celé 9týdenní sledované období. Změna celkového YMRS od výchozího stavu se stále zlepšovala a ve 12. týdnu byla srovnatelná pro risperidon a haloperidol.

Účinnost risperidonu jako přídatné léčby k stabilizátorům nálady při léčbě akutní mánie byla doložena v jedné ze dvou 3týdenních dvojitě zaslepených studií u přibližně 300 pacientů, kteří splňovali kritéria DSM-IV pro bipolární poruchu I. V jedné 3týdenní studii byl risperidon podáván v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 2 mg/den) spolu s lithiem nebo valproátem; kombinace s risperidonom byla superiorní vůči samotnému lithiu nebo valproátu v předem stanoveném primárním cílovém parametru, tj. změně od výchozího stavu v celkovém skóre YMRS ve 3. týdnu. Ve druhé 3týdenní studii nebyl risperidon v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 2 mg/den) kombinovaný s lithiem, valproátem nebo karbamazepinem superiorní v redukci celkového skóre YMRS než lithium, valproát nebo karbamazepin v monoterapii. Možným zdůvodněním selhání této studie byla indukce clearance risperidonu a 9-hydroxy-risperidonu karbamazepinem, která vedla k subterapeutickým hladinám risperidonu a 9-hydroxy-risperidonu. Po vyloučení skupiny s karbamazepinem v dodatečné analýze, byl risperidon podaný spolu s lithiem nebo valproátem superiorní ve snížení celkového skóre YMRS vůči samotnému lithiu nebo valproátu.

Přetrvávající agrese při demenci

Účinnost risperidonu při léčbě behaviorálních a psychologických symptomů deprese (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia = BPSD), které zahrnují poruchy chování jako je agresivita, agitovanost, psychóza, poruchy aktivity a afektivity, byla prokázána ve třech dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích u 1 150 starších pacientů se středně těžkou nebo těžkou demencí. Jedna studie byla s fixními dávkami risperidonu 0,5, 1 a 2 mg/den. Dvě studie byly s proměnlivými dávkami, kde byly skupiny s dávkou risperidonu v rozmezí 0,5 až 4 mg/den, resp. 0,5 až 2 mg/den. U risperidonu se prokázala statisticky významná a klinicky důležitá účinnost při léčbě agrese a méně

konsistentní účinnost při léčbě agitovanosti a psychózy u starších pacientů s demencí (měřeno pomocí Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] a Cohen Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Léčebný účinek risperidonu nebyl závislý na skóre Mini-Mental State Examination (MMSE) (a tím na závažnosti demence), na sedativních vlastnostech risperidonu, na přítomnosti nebo absenci psychózy a na typu demence, Alzheimerova typu, vaskulární nebo smíšené (viz také bod 4.4).

Pediatrická populace

Porucha chování

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě disruptivního chování (DBD) byla prokázána ve dvou dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích u přibližně 240 pacientů ve věku 5 až 12 let s diagnózou DBD podle DSM-IV a hraničními intelektuálními funkcemi nebo mírnou až středně těžkou mentální retardací/poruchou učení. Ve dvou studiích byl risperidon v dávce 0,02 až 0,06 mg/kg/den superiorní vůči placebu v předem stanoveném cílovém parametru, tj. změně oproti výchozímu stavu u podstupnice problematického chování v Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) v 6. týdnu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Risperidon je metabolizován na 9-hydroxy-risperidon, který má podobnou farmakologickou účinnost jako risperidon (viz Biotransformace a eliminace).

Absorpce

Risperidon je po perorálním podání úplně vstřebán, vrcholových plazmatických koncentrací dosahuje během 1 až 2 hodin. Absolutní biologická dostupnost risperidonu po perorálním podání je 70 % (CV = 25 %). Relativní perorální biologická dostupnost risperidonu z tablet je 94 % (CV = 10 %) ve srovnání s roztokem. Absorpce není ovlivněna potravou a risperidon tak lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Rovnovážného stavu je u většiny pacientů dosaženo během 1 dne. Rovnovážného stavu 9-hydroxy-risperidonu je dosaženo během 4 – 5 dní po podání.

Distribuce

Risperidon je rychle distribuován. Distribuční objem činí 1 – 2 l/kg. V plazmě se risperidon váže na albumin a kyselý alfa1- glykoprotein. Podíl risperidonu vázaného na plazmatické proteiny představuje 90 %, u 9-hydroxy-risperidonu 77 %.

Biotransformace a eliminace

Risperidon je metabolizován cytochromem CYP2D6 na 9-hydroxy-risperidon, jehož farmakologický účinek je podobný risperidonu. Risperidon a 9-hydroxy-risperidon tvoří účinnou antipsychotickou frakci. CYP2D6 je předmětem genetického polymorfismu. Rychlí CYP2D metabolizátoři přeměňují risperidon na 9-hydroxy-risperidon rychle, zatímco pomalí CYP2D metabolizátoři jej přeměňují mnohem pomaleji. Ačkoli rychlí metabolizátoři mají nižší hladinu risperidonu a vyšší hladinu 9-hydroxy-risperidonu než pomalí metabolizátoři, farmakokinetika kombinace risperidonu a 9-hydroxy-risperidonu (tj. aktivní antipsychotické frakce) po jednorázovém a opakovaném podání je obdobná jak u rychlých, tak i pomalých metabolizátorů CYP2D6.

Další cestou metabolizace risperidonu je N-dealkylace. *In vitro* studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že risperidon v klinicky významných koncentracích neinhibuje podstatně metabolismus látek metabolizovaných isoenzymy cytochromu P450 včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5. Jeden týden po podání je 70 % dávky vyloučeno močí a 14 % stolicí. V moči představují risperidon a 9-hydroxy-risperidon 35 – 45 % dávky. Zbývající podíl tvoří neaktivní metabolity. Po perorálním podání psychotickým pacientům je risperidon eliminován s poločasem přibližně 3 hodiny. Eliminační poločas 9-hydroxy-risperidonu a aktivní antipsychotické frakce činí 24 hodin.

Linearita/nelinearita

Koncentrace risperidonu v plazmě jsou v rámci terapeutického rozmezí odpovídající dávce.

Starší pacienti, porucha funkce jater a ledvin

Studie s jednorázovým podáním prokázala u starších pacientů v průměru o 43 % vyšší plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce, o 38 % delší poločas a snížení clearance účinné antipsychotické frakce o 30 %. U pacientů s ledvinovou insuficiencí bylo pozorováno zvýšení koncentrací účinné antipsychotické frakce a snížení clearance účinné antipsychotické frakce o průměrně 60 %. U pacientů s jaterní insuficiencí byly plazmatické koncentrace risperidonu normální, ale průměrná volná plazmatická frakce risperidonu byla zvýšena přibližně o 35 %.

Pediatrická populace

Farmakokinetika risperidonu, 9-hydroxy-risperidonu a účinné antipsychotické frakce je u dětí obdobná jako u dospělých.

Pohlaví, rasa a kouření

Analýza farmakokinetiky u populace neprokázala žádný významný vliv pohlaví, rasy nebo kouření na farmakokinetiku risperidonu nebo účinné antipsychotické frakce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích (sub)chronické toxicity, kdy bylo dávkování zahájeno u pohlavně nezralých laboratorních potkanů a psů, byly v závislosti na dávce shledány účinky na samčí a samičí pohlavní ústrojí a mléčné žlázy. Tyto účinky souvisely se zvýšenou hladinou prolaktinu způsobenou bloádou dopaminového D₂ receptoru risperidonem. Studie na tkáňových kulturách dále naznačují, že by buněčný růst v lidských tumorech prsu mohl být stimulován prolaktinem. Risperidon nebyl teratogenní u potkanů a králíků. V reprodukčních studiích s risperidonem u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na páření a na porodní hmotnost a přežití mláďat. U potkanů byla intrauterinní expozice risperidonu spojena s kognitivním deficitem v dospělosti. Další antagonisté dopaminu měli při podání březím zvířatům negativní vliv na učení a motorický vývoj mláďat. Ve studiích toxicity u mláďat potkanů byly pozorovány vyšší mortalita mláďat a zpoždění fyzického vývoje. Ve 40týdenní studii u štěňat bylo zpožděno pohlavní zrání. Růst dlouhých kostí nebyl dotčen u psů při 3,6násobku maximální humánní expozice pro dospívající (1,5 mg/den) na základě posouzení AUC; účinek na dlouhé kosti a pohlavní zrání byly pozorovány při 15násobku maximální humánní expozice pro dospívající.

Risperidon nebyl genotoxický podle celé řady testů. Ve studiích kancerogenity u perorálního podání risperidonu potkanům a myším byl pozorován nárůst adenomu hypofýzy (myši), endokrinního adenomu slinivky (potkani) a adenomu mléčné žlázy (oba druhy). Tyto nádory mohou být spojeny s prodlouženým antagonismem dopaminu D₂ a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců pro člověka není znám. In vitro a in vivo modely na zvířatech ukazují, že vysoké dávky risperidonu mohou způsobit prodloužení QT intervalu, což bylo spojováno s teoreticky zvýšeným rizikem torsade de pointes u pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahované tablety:

Jádro tablety:

monohydrát laktosy

kukuřičný škrob

mikrokrytalická celulóza (Avicel PH 101)

granulovaná mikrokrytalická celulosa (Avicel PH 102)
hypromelosa 2910/5
natrium-lauryl-sulfát
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potah tablety:

hypromelosa 2910/5
hypromelosa 2910/15
propylenglykol
oxid titaničitý
mastek
oranžová žluť (E110) (pouze 2mg tablety)
chinolinová žluť (E104) (pouze 3mg tablety)

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek Risperidon Farmax je dostupný v PVC/LDPE/PVDC//Al blistrech.
Velikost balení 20 a 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

náměstí Republiky 1078/1

110 00 Praha 1 - Nové Město

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

1mg: 68/036/15-C

2 mg: 68/037/15-C

3 mg: 68/038/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21. 1. 2015/31. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 6. 2020