

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Risperidon Actavis 1 mg potahované tablety

Risperidon Actavis 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Risperidon Actavis 1 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg risperidonu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 61 mg laktózy.

Risperidon Actavis 2 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg risperidonu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 123 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

1 mg: bílé oválné bikonvexní potahované tablety s dělicí rýhou, s označením "T1", o velikosti 8 mm x 5 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

2 mg: bílé oválné bikonvexní potahované tablety s dělicí rýhou, s označením "T2", o velikosti 10 mm x 5 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Risperidon Actavis je určen k léčbě schizofrenie.

Risperidon Actavis je indikován k léčbě středně závažných až závažných manických epizod provázejících bipolární poruchy.

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

Risperidon Actavis 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 DSM-IV kritérií, u kterých závažnost agresivity nebo jiné formy destruktivního chování vyžadují farmakologickou léčbu. Farmakologická léčba by měla být součástí rozsáhlejšího léčebného programu, zahrnujícího i psychosociální a vzdělávací intervence. Doporučuje se, aby byl risperidon předepsán specialistou v dětské neurologii a psychiatrii pro děti a dospívající nebo lékařem, který je dobře seznámen s léčbou disruptivních poruch chování u dětí a dospívajících.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Schizofrenie

Dospělí

Risperidon Actavis je možné užívat jednou nebo dvakrát denně.

Pacient by měl zahájit léčbu 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 je optimální denní dávka 4 až 6 mg. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrační fáze, nižší úvodní a udržovací dávka.

Dávky nad 10 mg denně neprokázaly vyšší účinnost ve srovnání s nižšími dávkami a mohou způsobit zvýšený výskyt extrapyramidových symptomů. Bezpečnost dávek nad 16 mg denně nebyla ověřena, 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 má 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 v kratších než 24hodinových intervalech. Risperidon může být podáván ve flexibilních dávkách v rozmezí od 1 do 6 mg tak, aby u každého pacienta byla optimalizována hladina účinnosti a snášenlivosti. Denní dávky nad 6 mg risperidonu nebyly u pacientů s manickými epizodami zkoušeny.

Jako u každé symptomatické léčby je zapotřebí pokračování léčby risperidonem 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 osobám jsou omezené, je nutno věnovat podávání risperidonu této skupině pacientů zvýšenou pozornost.

Pediatrická populace

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

Přetrvávající agrese u pacientů se středně závažnou až závažnou Alzheimerovou demencí

Úvodní doporučená dávka činí 0,25 mg dvakrát denně. Vhodná léková forma pro podání 0,25 mg je perorální roztok 1 mg/ml. 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 by se risperidon neměl 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 může být vhodná dávka 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. Vhodná léková forma pro podání 0,25 mg je perorální roztok 1 mg/ml. 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 může být vhodná dávka 0,25 mg, zatímco pro jiné pacienty bude optimální dávka 0,75 mg jednou denně. Vhodná léková forma pro podání 0,75 mg je perorální roztok 1 mg/ml.

Jako u každé symptomatické léčby je zapotřebí pokračování léčby risperidonem průběžně hodnotit a posuzovat nutnost další léčby.

Risperidon se nedoporučuje u dětí mladších než 5 let, protože u dětí do 5 let, které trpí touto poruchou, není s podáváním risperidonu žádná zkušenost.

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 a jater sníženy úvodní a následné dávky na polovinu a zpomalena titrace dávky.

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

Způsob podání

Potahované tablety jsou určeny k perorálnímu podání. Potrava neovlivňuje absorpci risperidonu.

Pro ukončení léčby se doporučuje postupné snižování dávky. Po náhlém vysazení vysokých dávek antipsychotických léčivých přípravků byly velmi vzácně popsány abstinenční příznaky zahrnující nauzeu, zvracení, pocení a nespavost (viz bod 4.8). Může se také vyskytnout návrat psychotických příznaků a byl hlášen výskyt 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 risperidonem. Pacienty dosud léčené depotními antipsychotiky lze v lékařsky odůvodněných případech převádět na risperidon namísto příští plánované injekce. Nutnost pokračování v zavedené medikaci antiparkinsoniky je zapotřebí průběžně posuzovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 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 smrti 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 vlastnostem pacientů, není známo.

Současné užívání s furosemidem

V placebem kontrolovaných klinických studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byla mortalita ve skupině pacientů léčených furosemidem a risperidonem vyšší (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozpětí 75-97) než při léčbě pouze 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 shledána u 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 vysoce účinných 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 ji 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. Data vyplývající 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 % (33/1009) 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 pro cerebrovaskulární příhodu je nutno risperidon 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 Alzheimerovou neměli být léčeni risperidonem.

Lékař by měl posoudit rizika a přínosy použití risperidonu u starších pacientů s demencí a vzít v úvahu rizikové faktory pro cerebrovaskulární příhodu u konkrétního pacienta. Pacient nebo osoba poskytující péči by měli být upozorněni, aby neprodleně hlásili známky a příznaky možných cerebrovaskulárních příhod jako je náhlá slabost nebo znecitlivění 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 je možno u přetrvávající agrese u pacientů s Alzheimerovou demencí použít pouze krátkodobě jako náhradu 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. V post-marketingovém sledování byla pozorována významná hypotenze při současném podávání risperidonu a antihypertenziv. Risperidon by měl být podáván s opatrností pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. při srdečním selhání, infarktu myokardu, poruchách vodivosti, dehydrataci, hypovolémii nebo cerebrovaskulárním onemocnění); zde je zapotřebí dávky postupně titrovat dle doporučení (viz bod 4.2). Pokud se v průběhu léčby vyskytne hypotenze, je zapotřebí snížit dávku.

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

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

Pacienty s anamnézou klinicky významného nízkého počtu bílých krvinek nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a

zvážit ukončení léčby risperidonem při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek při nepřítomnosti jeho jiných možných příčin.

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 se závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů $< 1 \times 10^9/l$) je nutno léčbu risperidonem ukončit a sledovat počet bílých krvinek do návratu k normálu.

Tardivní dyskineze / extrapyramidové 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 posouzeno vysazení všech antipsychotik.

Doporučuje se opatrnost u pacientů, kteří užívají současně psychostimulancia (např. methylfenidát) a risperidon. Při úpravě dávky jednoho nebo obou přípravků se mohou objevit extrapyramidové příznaky. Doporučuje se postupné vysazování stimulancií (viz bod 4.5).

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při léčbě antipsychotiky byl rovněž popsán neuroleptický maligní syndrom projevující se hypertermií, svalovou rigiditou, vegetativní labilitou, 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 risperidonu.

Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování antipsychotik včetně risperidonu pacientům trpícím Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho (DLB) tělísky by měli lékaři posoudit poměr rizika a prospěchu. Parkinsonova choroba se může risperidonem zhoršit. U obou skupin může být zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšená citlivost k antipsychotikům; tito pacienti byli vyloučeni z klinických hodnocení. 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 mohlo být predisponujícím faktorem. Spojení s ketoacidózou bylo hlášeno velmi vzácně a spojení s diabetickým kómátem vzácně. Doporučuje se příslušné klinické monitorování v souladu s užívanými doporučeními pro antipsychotika. U pacientů léčených jakýmkoli atypickým antipsychotikem, včetně risperidonu, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako jsou polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienty s diabetem je nutno pravidelně monitorovat na zhoršení kontroly glukosy.

Přírůstek tělesné hmotnosti

Při užívání risperidonu byly hlášeny významné přírůstky tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

Hyperprolaktinemie

Hyperprolaktinémie je častý nežádoucí účinek během léčby risperidonem. Je doporučeno stanovit hladinu prolaktinu v plazmě u pacientů s prokázanými nežádoucími účinky spojenými 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 možnými tumory závislými na prolaktinu je nutno risperidon používat s opatrností.

Prodloužení QT intervalu

Prodloužení QT intervalu bylo velmi vzácně hlášeno v post-marketingovém sledování. 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 přípravků, které prodlužují QT interval, zvýšit riziko arytmogenního účinku.

Křeče

Risperidon je nutno používat opatrně u pacientů s křečemi v anamnéze nebo u jiných stavů, které potenciálně snižují křečový práh.

Priapismus

Během léčby risperidonom se může objevit priapismus vzhledem k blokádě alfa-adrenergního účinku risperidonom.

Regulace tělesné teploty

Antipsychotikům je přisuzována vlastnost rušit schopnost těla snižovat tělesnou teplotu. Pacientům, u kterých dojde k situacím přispívajícím ke zvýšení tělesné teploty, např. intenzivní cvičení, vystavení extrémním teplotám, současná léčba přípravky s anticholinergní aktivitou nebo dehydratace, je při předepisování risperidonu nutno věnovat příslušnou péči.

Antiemetický účinek

V předklinických studiích s risperidonom 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, Reyův 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).

Venózní 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 pro VTE, měly by být před i během léčby risperidonom 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, byl během operací katarakty pozorován peroperační syndrom plovoucí duhovky (Intaroperative floppy iris syndrome = IFIS) (viz bod 4.8).

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 zlepšit vliv na útlum pozornosti.

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 výšky v dlouhodobých otevřených extensních studiích byly v rámci očekávaných norem příslušných věku.

Dlouhodobý vliv risperidonu na sexuální zrání a růst nebyl plně vyhodnocen.

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

Výsledky z malé post-marketingové 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.

Pomocná látka

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce související s farmakodynamikou

Léčivé látky 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, meflochin) a přípravky způsobujícími poruchu elektrolytové rovnováhy (hypokalemii, hypomagnesemii), bradykardii nebo přípravky, které inhibují metabolismus risperidonu v játrech. Tento seznam je orientační a není vyčerpávající.

Centrálně účinkující léčivé přípravky a alkohol

Risperidon je nutno používat opatrně v kombinaci s dalšími centrálně účinkujícími léčivými přípravky, zejména s alkoholem, opiáty, antihistaminiky a benzodiazepiny, a to vzhledem ke zvýšenému riziku sedace.

Levodopa a agonisté dopaminu

Risperidon 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 post-marketingovém období byla při současném používání risperidonu a antihypertenziv pozorována klinicky významná hypotenze.

Psychostimulancia

Současné užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) a risperidonu může vést ke vzniku extrapyramidových symptomů po změně jedné léčby nebo obou (viz bod 4.4).

Paliperidon

Současné užívání perorálního risperidonu s paliperidonom 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 risperidonu.

Risperidon je metabolizován převážně prostřednictvím CYP2D6 a v menší míře prostřednictvím CYP3A4. Jak risperidon, tak i jeho aktivní metabolit 9-hydroxyrisperidon 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, musí lékař přehodnotit dávkování risperidonu.

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, měl by lékař přehodnotit dávkování risperidonu.

Induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu

Současné podávání risperidonu se silným induktorem CYP3A4 a/nebo P-gp může snížit plazmatické koncentrace aktivní antipsychotické frakce risperidonu. Při zahájení nebo ukončení souběžného podávání karbamazepinu nebo jiného silného induktoru CYP3A4 a/nebo P-gp by měl lékař přehodnotit dávkování risperidonu. Induktory CYP3A4 uplatňují svůj účinek časově závislým způsobem a po zavedení může trvat nejméně 2 týdny, než dosáhne maximálního účinku. Naopak, po ukončení léčby může pokles indukce CYP3A4 trvat nejméně 2 týdny.

Léčivé přípravky s vysokou vazbou na proteiny

Pokud je risperidon užíván spolu s léčivými přípravky s vysokou vazbou na proteiny, není klinicky relevantní vytlačení z vazby na plazmatické bílkoviny ani u jednoho z léčivých přípravků.

Při současném podávání těchto léčivých 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 psychostimulancií (např. methylfenidátu) spolu s risperidonom u dětí a dospívajících neovlivnilo farmakokinetiku a účinnost risperidonu.

Příklady

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

Účinky ostatních 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 antipsychotické frakce risperidonu. Podobný účinek může být pozorován např. u fenytoinu a fenobarbitalu, které také indukují jaterní enzymy CYP3A4 i 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 plazmatickou koncentraci risperidonu, méně však 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 risperidonu.

- Tricyklická antidepresiva mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však 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 dávky sertralinu nebo fluvoxaminu vyšší než 100 mg/den 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 bod 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 risperidonu, 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 by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Je-li nutné přerušeni léčby 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

Stejně jako jiné léky, které jsou antagonisté receptorů dopaminu D2, tak i risperidon zvyšuje hladinu prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačit hypothalamický GnRH, což vede ke snížení sekrece gonadotropinu hypofýzou. To může inhibovat reprodukční funkci narušením steroidogeneze gonád u žen i mužů.

V neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risperidon může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem k jeho účinku na nervový systém a účinku 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/ospalost, bolest hlavy a nespavost. Nežádoucí účinky, které se jevily jako závislé na dávce, zahrnovaly parkinsonismus a akatizii.

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené z klinických hodnocení a post-marketingového sledování risperidonu podle kategorie četnosti odhadované z klinických studií. 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 $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek					
	Četnost					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močového ústrojí, infekce ucha, chřipka	infekce dýchacích cest, cystitida, infekce oka, tonsilitida, onychomykóza, celulitida, lokalizovaná infekce, virová infekce, akarodermatitida	infekce		
Poruchy krve a lymfatického systému			neutropenie, snížení počtu bílých krvinek, trombocytopenie, anémie, snížený hematokrit, zvýšený počet eozinofilů	agranulocytóza ^c		
Poruchy imunitního systému			hypersensitivita	anafylaktická reakce ^c		
Endokrinní poruchy		hyperprolaktinémie ^a		nepatřičná 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 , hyperglykémie, polydipsie, snížení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	intoxikace vodou ^c , hypoglykémie, hyperinsulinémie ^c , zvýšení hladiny triglyceridů v	diabetická ketoacidóza	

				krvi		
Psychiatrické poruchy	insomnie ^d	poruchy spánku, agitovanost, deprese, úzkost	mánie, stavy zmatenosti, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, somnambulismus, porucha příjmu potravy spojená se spánkem, otupělost, anorgasmie		
Poruchy nervového systému	sedace/somnolence, parkinsonismus ^d , bolest hlavy	akatie ^d , dystonie ^d , závratě, dyskineze ^d , třes	tardivní dyskineze, cerebrální ischemie, nereagování na podněty, ztráta vědomí, snížená úroveň vnímání, křeče ^d , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, poruchy rovnováhy, poruchy koordinace, posturální závratě, poruchy pozornosti, dysartrie, poruchy chuti, hypestézie, parestézie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrovaskulární porucha, diabetické koma, titubace hlavy		
Poruchy oka		rozmazané vidění, konjunktivitida	fotofobie, suché oko, zvýšená tvorba slz, oční hyperémie	glaukom, okohybná porucha, protáčení očí, tvorba krust na okraji víčka, peroperační syndrom plovoucí duhovky (Intaroperative floppy iris syndrome = IFIS) ^c		
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha			
Srdeční poruchy		tachykardie	atriální fibrilace, atrioventrikulární blokáda, poruchy vedení, prodloužení intervalu QT na EKG, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	sinusová arytmie		
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly horka	plicní embolie, žilní trombóza		

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoea, faryngolaryngeální bolest, kašel, epistaxe, kongesce nosní sliznice	aspirační pneumonie, plicní kongesce, kongesce dýchacího traktu, šelesty, sípání, dysfonie, poruchy dýchání	syndrom spánkové apnoe, hyperventilace		
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, břišní diskomfort, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů	inkontinence stolice, fekalom, gastroenteritida, dysfagie, nadýmání	pankreatitida, obstrukce střeva, otok jazyka, cheilitida	ileus	
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení hladiny transamináz, zvýšení hladiny gamma-glutamyltransferázy, zvýšení hladiny jaterních enzymů	žloutenka		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, erytém	kopřivka, svědění, alopecie, hyperkeratóza, ekzém, suchá kůže, změna barvy kůže, akné, seboroická dermatitida, kožní onemocnění, kožní léze	léková erupce, lupy	angioedém	Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza ^c
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové křeče, muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatin- fosfokinázy v krvi, abnormální držení těla, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolest krku	rhabdomyolýza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		inkontinence moči	polakisurie, retence moči, dysurie			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				syndrom z vysazení léku u novorozenců ^c		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, amenorea, poruchy menstruace ^d , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsou, prsní diskomfort, vaginální výtok	priapismus ^c , zpoždění menstruace, přeplnění prsů, zvětšení prsů, výtok z prsu		
Celkové poruchy a reakce v místě		edém ^d , pyrexie, bolest na hrudi, astenie, únava, bolest	otok obličeje, zimnice, zvýšená tělesná teplota, abnormální chuť, žízeň, bolest na hrudi,	hypotermie, snížení tělesné teploty, chladné končetiny,		

aplikace			malátnost, abnormální pocit, diskomfort	abstinenční syndrom, indurace ^c		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pád	bolest při proceduře			

(a) Hyperprolaktinémie může v některých případech vést ke gynekomastii, poruchám menstruace, amenoree, anovulaci a galaktoree, poruše fertility, sníženému libidu, či erektilní dysfunkci.

(b) V placebem kontrolovaných klinických hodnoceních byl diabetes mellitus hlášen u 0,18 % subjektů léčených risperidonem ve srovnání s 0,11 % u skupiny s placebem. Celkový výskyt ze všech klinických hodnocení byl u subjektů léčených risperidonem 0,43 %.

(c) Nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány po uvedení risperidonu na trh.

(d) Mohou se objevit extrapyramidové příznaky: **parkinsonismus** (hypersekrece slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, fenomén ozubeného kola, bradykineze, hypokineze, ztuhlost obličejových svalů, svalové napětí, akineze, ztuhlost šije, svalová ztuhlost, parkinsonská chůze a abnormální glabellární reflex, klidový tremor při parkinsonismu), **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, okulogyraci, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus. Je nutno poznamenat, že je zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí být nutně extrapyramidového původu. **Insomnie** zahrnuje: počáteční nespavost, střední nespavost; **Křeče** zahrnují: grand mal křeče; **Menstruační poruchy** zahrnují: nepravidelná menstruace, oligomenorea; **Edém** zahrnuje: generalizovaný edém, periferní edém, hydrostatický intersticiální (důlkový) edém.

Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem obsahujících paliperidon

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

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, které 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 (frekvence není známo).

Přírůstek tělesné hmotnosti

Podíl pacientů se schizofrenií léčených risperidonem a placebem, kteří dosáhli přírůstku na tělesné hmotnosti $\geq 7\%$, byl porovnán v souhrnné analýze 6-8týdenních placebem kontrolovaných klinických hodnocení; závěrem byl statisticky významně větší přírůstek na tělesné hmotnosti u pacientů léčených risperidonem (18 %) oproti placebo (9 %).

V souhrnné analýze 3týdenních studií u dospělých pacientů s akutní mánií byl výskyt přírůstku na tělesné hmotnosti $\geq 7\%$ v závěru studie srovnatelný, u skupiny s risperidonem (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 přírůstek na tělesné hmotnosti normálních dětí mezi 5-12 lety je 3 až 5 kg za rok. Mezi 12-16 rokem věku je přírůstek na tělesné hmotnosti 3 až 5 kg za rok zachován u dívek, zatímco u chlapců je přírůstek 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 tranzitorních ischemických atak a cerebrovaskulárních příhod hlášených jako nežádoucí účinky v klinických hodnoceních u starších pacientů byly 1,4 %, resp. 1,5 %. Dále byly s frekvencí $\geq 5\%$ 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 je předpokládáno, že nežádoucí účinky u dětí budou typově podobné těm, pozorovaných dospělých.

U pediatrických pacientů (5 až 17 let) byly s frekvencí $\geq 5\%$ 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, závrať, kašel, pyrexie, tremor, průjem a enuréza.

Vliv dlouhodobé léčby risperidonem na pohlavní zrání a výšku nebyl dostatečně studován (viz bod 4.4, podkapitola „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 prolongace QT intervalu a křečí. Torsade de pointes byly hlášeny v souvislosti s kombinovaným předávkováním risperidonem 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 podání živočišného uhlí společně s laxativem, pouze 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 s jedinečnými vlastnostmi. Vyznačuje se vysokou afinitou k serotoninergnímu 5-HT₂ a dopaminergnímu D₂ receptoru. 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 psychomotorické 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 2500 pacientů, kteří splňovali DSM-IV kritéria pro schizofrenii. V 6týdenní placebem kontrolované studii, která zahrnovala titraci risperidonu v dávkách až do 10 mg/den podávaných dvakrát denně, byl risperidon účinnější než placebo v celkovém hodnocení na 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), převýšily všechny čtyři skupiny s risperidonem placebo v celkovém hodnocení na 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), převýšily skupiny se 4, 8 a 16 mg risperidonu za den skupinu s 1 mg risperidonu v celkovém hodnocení na PANSS. Ve 4týdenní placebem kontrolované studii porovnávající dávky, která zahrnovala dvě fixní dávky risperidonu (4 a 8 mg/den podávaných jednou denně), převýšily skupiny s oběma dávkami risperidonu placebo v několika PANSS kritériích, včetně celkového PANSS a hodnocení odpovědi (> 20% snížení celkového PANSS skóre). V dlouhodobém hodnocení byli dospělí ambulantní pacienti splňující DSM-IV kritéria pro schizofrenii a klinicky stabilizovaní po nejméně 4 týdny na antipsychotické léčbě randomizováni do skupiny s risperidonem 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 risperidonem signifikantně delší než u pacientů s haloperidolem.

Manické epizody u bipolární poruchy

Účinnost monoterapie risperidonem u akutní léčby manických epizod spojených s bipolárními poruchami I byla prokázána ve třech dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích s monoterapií u přibližně 820 pacientů, kteří trpěli bipolární poruchou I, založeno na DSM-IV kritériích. 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 účinnější než placebo podle předem stanoveného výstupu, 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 YMRS skóre od počátečního stavu do hodnocení po 3. týdnu bylo signifikantně vyšší u risperidonu než u placebo. Jedna z těchto studií zahrnovala i větev s haloperidolem a 9týdenní dvojité zaslepenou udržovací fází. 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 dvojité slepých studií u přibližně 300 pacientů, kteří splňovali DSM-IV kritéria 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 účinnější než samotné lithium nebo valproát v předem stanoveném výstupu, tj. změně od výchozího stavu v celkovém YMRS skóre 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 lepší v redukci celkového YMRS skóre než lithium, valproát nebo karbamazepin jako monoterapie. 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 účinnější ve snížení celkového YMRS skóre než samotné lithium nebo valproát.

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 dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích u 1150 starších pacientů se střední 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 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u přibližně 240 pacientů ve věku 5 až 12 let s DSM-IV diagnózou DBD a hraničními intelektuálními funkcemi nebo slabou až střední mentální retardací / poruchou učení. Ve dvou studiích byl risperidon v dávce 0,02 až 0,06 mg/kg/den významně účinnější než placebo v předem stanoveném 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 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 nalačno. 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 farmakokinetiky s jednorázovým podáním perorálního risperidonu prokázala v průměru o 43 % vyšší plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce, o 38 % delší poločas a snížení clearance účinné antipsychotické frakce o 30 % u starších pacientů. U dospělých se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla clearance aktivní složky ~48 % hodnoty clearance u mladých zdravých dospělých. U dospělých se závažnou poruchou funkce ledvin byla clearance aktivní složky ~31 % hodnoty clearance u mladých zdravých dospělých. Poločas aktivní složky byl 16,7 hod. u zdravých mladých dospělých; 24,9 hod. u dospělých se středně závažnou poruchou funkce ledvin (nebo ~1,5krát delší než u mladých dospělých) a 28,8 hod. u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (nebo ~1,7krát delší než u mladých dospělých). U pacientů s jaterní insuficiencí byly plazmatické koncentrace risperidonu normální, ale průměrná volná plazmatická frakce risperidonu byla zvýšena přibližně o 37,1 %.

Clearance po perorálním podání a eliminační poločas risperidonu a jeho aktivní složky u dospělých se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater nebyly významně odlišné od těchto parametrů u mladých zdravých dospělých.

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 shledány na dávce závislé 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 bylo nitroděložní působení risperidonu spojeno s kognitivním deficitem v dospělosti. Další antagonisté dopaminu měli při podání březím zvířatům negativní vliv na učení a motorický vývoj mláďat.

Ve studii toxicity u mláďat potkanů byly pozorovány vyšší mortalita mláďat a zpoždování fyzického vývoje. Ve 40týdenní studii u štěňat bylo zpožděno pohlavní zrání. Růst dlouhých kostí nebyl dotčen u psů při 3,6násobku maximální humánní perorální expozice pro dospívající (1,5 mg/den) na základě posouzení AUC; účinky na dlouhé kosti a pohlavní zrání byly pozorovány při 15násobku maximální humánní perorální expozice pro dospívající.

Risperidon nebyl genotoxický podle celé řady testů. Ve studiích kancerogenity u perorálního podání risperidonu potkanům a myším byl pozorován zvýšený výskyt 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 u pacientů spojováno s teoreticky zvýšeným rizikem torsade de pointes.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: laktóza, mikrokrystalická celulóza, předbobtnalý škrob, magnesium-stearát.
Potah tablety: hypromelosa, makrogol 6 000, oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý, průhledný PVC/PVDC/Al blistr: 6, 6x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf., Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Island

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Risperidon Actavis 1 mg: 68/431/05-C

Risperidon Actavis 2 mg: 68/432/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.11.2005

Datum posledního prodloužení registrace: 21.3.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU:

28. 7. 2023