

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Risperidon Orion 1 mg/ml perorální roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje risperidonum 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml perorálního roztoku obsahuje 1,5 mg kyseliny benzoové (E210).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Risperidon Orion je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

Risperidon Orion 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 musí být součástí rozsáhlého léčebného programu, který zahrne i psychosociální a vzdělávací intervence. Doporučuje se, aby byl risperidon předepsán specialistou v dětské neurologii a psychiatrii dětí a dospívajících 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 Orion 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, nižší úvodní dávka a tomu odpovídající udržovací dávka.

Dávky nad 10 mg denně neprokázaly vyšší účinnost ve srovnání s nižšími dávkami a mohou vést ke zvýšenému výskytu extrapyramidových symptomů. Bezpečnost dávek nad 16 mg denně nebyla ověřena, 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 Orion 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 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 tomuto podávání 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 Alzheimerovskou 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 0,5 mg dvakrát denně postačuje pro většinu pacientů. Pro některé pacienty je nejvhodnější dávkování až do 1 mg dvakrát denně.

U pacientů s přetrvávající agresí u Alzheimerovské demence by se Risperidon Orion neměl používat 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  $\geq 50$  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 risperidonem průběžně hodnotit a posuzovat nutnost další léčby.

Risperidon Orion se nedoporučuje u dětí mladších než 5 let, protože u této poruchy není u dětí do 5 let 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 nebo jater sníženy úvodní a následné dávky na polovinu a zpomalena titrace dávky.

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

#### Způsob podání

Risperidon Orion je určen k perorálnímu podání. Potrava neovlivňuje absorpci přípravku Risperidon Orion, který může být užíván s jídlem nebo mezi jídly. Roztok je možno rozpustit v minerální vodě, pomerančovém džusu nebo černé kávě. Po tomto naředění musí být roztok užit okamžitě (viz bod 6).

Pro ukončení léčby se doporučuje postupné snižování dávky. Po náhlém vysazení vysokých dávek antipsychotických léčivých přípravků byly velmi vzácně popsány abstinční příznaky, které zahrnovaly nauzeu, zvracení, pocení a nespavost (viz bod 4.8). Může se také vyskytnout návrat psychotických příznaků a bylo hlášeno nebezpečí mimovolných 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 zavedené medikace antiparkinsoniky je zapotřebí průběžně posuzovat.

Návod k použití perorálního roztoku Risperidon Orion viz bod 6.6.

### **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 perorálně podaným 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 (rozpětí) pacientů, kteří zemřeli, byl 86 let (rozpětí 67 - 100). Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčení klasickými antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných dat však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika a i jeho příčina zůstává neznámá. Není jasné, v jakém rozsahu lze nálezy zvýšené mortality z observačních studií přičíst antipsychotikům v porovnání s některými vlastnostmi pacientů.

#### *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 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 risperidonom 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 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 risperidonom 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 risperidonom 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 Orion používat s opatrností.

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

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/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 Orion je možno u přetrvávající agrese u pacientů se středně závažnou až závažnou Alzheimerovskou demencí použít pouze krátkodobě jako doplněk 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 blokádě alfa-aktivity způsobené risperidonom může docházet k (ortostatické) hypotenzi, zvláště během počáteční titrační fáze. V post-marketingu byla pozorována klinicky významná hypotenze při současném podávání risperidonu a antihypertenziv. Risperidon Orion 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 zvážit snížení dávky.

#### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

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

Pacienti s klinicky významným nízkým počtem bílých krvinek (WBC – white blood cells) nebo léky vyvolanou leukopenií / neutropenií v anamnéze by měli být v průběhu několika prvních měsíců léčby sledováni a při prvním názaku klinicky významného poklesu WBC je při absenci jiných příčinných faktorů třeba zvážit vysazení risperidonu.

U pacientů s klinicky signifikantní neutropenií by měla být pečlivě sledována horečka nebo jiné příznaky nebo známky infekce, a pokud se tyto příznaky objeví, mají být neprodleně léčeny. U pacientů se závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů  $< 1 \times 10^9/l$ ) má být přerušena léčba risperidonem a sledován počet bílých krvinek dokud se buňky neobnoví.

#### 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.

Opatrnost je nutná u pacientů užívajících současně psychostimulancia (např. methylfenidát) a risperidon, jelikož by se mohly objevit extrapyramidové příznaky při úpravě dávky jednoho nebo obou přípravků. Je doporučeno postupné vysazení stimulační léčby (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 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 hodnocení. K projevům této zvýšené citlivosti může patřit zmatenost, otupělost, posturální nestabilita s častými pády doprovázející extrapyramidové příznaky.

#### Hyperglykémie a diabetes mellitus

V průběhu léčby risperidonem byly hlášeny hyperglykémie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu. V některých případech byl hlášen předchozí přírůstek tělesné hmotnosti, což mohlo být spouštěcím faktorem. Spojení s ketoacidózou bylo hlášeno velmi vzácně a spojení s diabetickým komatem 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 hyperglykémie (jako jsou polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienty s diabetem je nutno pravidelně monitorovat na zhoršení kontroly hladiny glukózy.

#### Přírůstek tělesné hmotnosti

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

#### Hyperprolaktinémie

Hyperprolaktinémie 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 dokumentovanými tumory závislými na prolaktinu je nutno Risperidon Orion používat s opatrností.

#### Prodloužení QT

Prodloužení QT intervalu bylo velmi vzácně hlášeno v post-marketingu. 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 Orion je nutno používat opatrně u pacientů s křečemi v anamnéze nebo u jiných stavů, které potenciálně snižují křečový práh.

#### Priapismus

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

#### Regulace tělesné teploty

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

#### Antiemetický účinek

V preklinických 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.

#### Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší schopnost eliminovat účinnou antipsychotickou složku než dospělí s normální funkcí ledvin. 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 pro VTE, měly by být před i během léčby přípravkem Risperidon Orion tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

#### Peroperační syndrom plovoucí duhovky

U pacientů léčených přípravky s alfa<sub>1</sub>-adrenergními 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 alfa<sub>1</sub>-adrenergním antagonistickým účinkem v současnosti anebo v minulosti. Potenciální přínos ukončení léčby alfa<sub>1</sub>-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 na tělesné hmotnosti a body mass indexu (BMI). Před zahájením léčby může být u Vás nebo u Vašeho dítěte změřena tělesná hmotnost. Ta pak může být během léčby pravidelně sledována. Změny výšky v dlouhodobé otevřené extensní studii byly v rámci očekávaných věku příslušných norem. 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, 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

Tento léčivý přípravek obsahuje kyselinu benzoovou (E210). Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi po jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

### **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), tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin), tetracyklická antidepresiva (např. maprotilin), některá antihistaminika, jiná antipsychotika, některá antimalarika (např. chinin, meflochin) a spolu s přípravky způsobující poruchu elektrolytové rovnováhy (hypokalemii, hypomagnesemii), bradykardii nebo přípravky, které inhibují metabolismus risperidonu v játrech. Tento seznam je příkladný, nikoli úplný.

##### *Centrálně účinkující přípravky a alkohol*

Risperidon je nutno používat opatrně v kombinaci s dalšími centrálně účinkujícími léčivými přípravky včetně alkoholu, opiátů, antihistaminik a benzodiazepinů vzhledem ke zvýšenému riziku sedace.

##### *Levodopa a agonisté histaminu*

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, má 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 itraconazolem a/nebo jiným silným inhibitorem CYP3A4 a/nebo P-gp, má lékař přehodnotit dávkování risperidonu.

#### *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 RISPERDAL. 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 risperidonom u dětí a dospívajících neovlivnilo farmakokinetiku a účinnost risperidonu.

#### Příklady

Příklady přípravků, které se mohou potenciálně ovlivňovat, nebo u kterých nebyly prokázány interakce s risperidonom 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 sertralínu 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 Orion), 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 Orion 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 D<sub>2</sub> receptory, zvyšuje risperidon hladinu prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačovat hypothalamický GnRH, což vede ke snížení sekrece gonadotropinu hypofýzou. To může dále inhibovat reprodukční funkce u ženských i mužských pacientů narušením gonadální steroidogeneze.

V předklinických studiích nebyly pozorovány relevantní účinky.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Risperidon Orion má 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 jeví se jako závislé na dávce zahrnují parkinsonismus a akatizii.

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené z klinických hodnocení a postmarketingových zkušeností s risperidonem podle frekvence výskytu stanovené v klinických studiích. 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.

| Orgánový systém                            | Nežádoucí účinky      |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                                                                         |                        |            |
|--------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|
|                                            | Frekvence             |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                                                                         |                        |            |
|                                            | Velmi časté           | Časté                                                                                                               | Méně časté                                                                                                                                   | Vzácné                                                                                                  | Velmi vzácné           | Není známo |
| <b>Infekce a infestace</b>                 |                       | 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                                                                                                 |                        |            |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> |                       |                                                                                                                     | neutropenie, snížení počtu leukocytů, trombocytopenie, anémie, snížený hematokrit, zvýšený počet eosinofilů                                  | agranulocytóza <sup>c</sup>                                                                             |                        |            |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>          |                       |                                                                                                                     | hypersensitivita                                                                                                                             | anafylaktická reakce <sup>c</sup>                                                                       |                        |            |
| <b>Endokrinní poruchy</b>                  |                       | hyperprolaktinémie <sup>a</sup>                                                                                     |                                                                                                                                              | nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukosy v moči                                 |                        |            |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>        |                       | zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, snížení chuti k jídlu                                             | diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykémie, polydipsie, snížení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšení cholesterolu v krvi                 | hyperhydratace <sup>c</sup> , hypoglykémie, hyperinzulinémie <sup>c</sup> , zvýšení triglyceridů v krvi | diabetická ketoacidóza |            |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>               | insomnie <sup>d</sup> | porucha spánku, agitovanost,                                                                                        | mánie, zmatenost, snížené libido,                                                                                                            | katatonie, somnabulis                                                                                   |                        |            |

|                                                   |                                                                 |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                            |  |  |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|                                                   |                                                                 | deprese, úzkost                                                                       | nervozita, noční můry                                                                                                                                                                                                                                                                                          | mus, porucha příjmu potravy spojená se spánkem, otupělost, anorgasmie                                                      |  |  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                  | sedace / somnolence, parkinsonismus <sup>d</sup> , bolest hlavy | akatzie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , závrat', dyskineze <sup>d</sup> , třes | tardivní dyskineze, cerebrální ischemie, nereagování na podněty, ztráta vědomí, snížená úroveň vnímání, křeče <sup>d</sup> , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, poruchy rovnováhy, abnormální koordinace, posturální závratě, poruchy pozornosti, dysartrie, poruchy chuti, snížená citlivost, parestázie | neuroleptický maligní syndrom, cerebrovaskulární porucha, diabetické kóma, titubace závislá na poloze hlavy.               |  |  |
| <b>Poruchy oka</b>                                |                                                                 | rozmazané vidění, konjunktivitida                                                     | fotofobie, suché oko, zvýšená tvorba slz, oční hyperémie                                                                                                                                                                                                                                                       | glaukom, poruchy oční hybnosti, koulení očima, strupovitý okraj víčka, syndrom plovoucí duhovky (peroperační) <sup>c</sup> |  |  |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                   |                                                                 |                                                                                       | vertigo, tinnitus, bolest ucha                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                            |  |  |
| <b>Srdeční poruchy</b>                            |                                                                 | tachykardie                                                                           | atriální fibrilace, atrioventrikulární blokáda, poruchy vedení, prodloužení QT intervalu na EKG, bradykardie, abnormální EKG, palpitace                                                                                                                                                                        | sinusová arytmie                                                                                                           |  |  |
| <b>Cévní poruchy</b>                              |                                                                 | hypertenze                                                                            | hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly                                                                                                                                                                                                                                                                      | plicní embolie, žilní trombóza                                                                                             |  |  |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> |                                                                 | dyspnoe, faryngo-laryngeální bolest, kašel,                                           | aspirační pneumonie, plicní kongesce, kongesce dýchacího traktu,                                                                                                                                                                                                                                               | syndrom spánkové apnoe, hyperventil                                                                                        |  |  |

|                                                                          |  |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                 |                                                                                            |           |                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          |  | epistaxe, ucpaný nos                                                                                              | šelest, sípání, dysfonie, poruchy dýchání                                                                                                                                       | ace                                                                                        |           |                                                                          |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                                        |  | bolest břicha, abdominální dyskomfort, zvracení, nevolnost, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů | inkontinence stolice, fekaloma, gastroenteritida, dysfagie, flatulence                                                                                                          | pankreatitida, obstrukce střeva, otok jazyka, cheilitida                                   | ileus     |                                                                          |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                                    |  |                                                                                                                   | zvýšení transamináz, zvýšení GGT, zvýšení jaterních enzymů                                                                                                                      | ikterus                                                                                    |           |                                                                          |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                                     |  | vyrážka, erytém                                                                                                   | kopřivka, pruritus, alopecie, hyperkeratóza, ekzém, suchá kůže, změna zbarvení pokožky, akné, seboroická dermatitida, poruchy kůže, kožní léze                                  | polékový exantém, lupy                                                                     | angioedém | Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza <sup>c</sup> |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>              |  | svalové křeče, bolesti svalů a kostí, bolest zad, bolesti kloubů                                                  | zvýšení kreatinfosfo-kinázy v krvi, abnormální držení těla, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolesti krční páteře                                                 | rhabdomyolýza                                                                              |           |                                                                          |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                                    |  | inkontinence moči                                                                                                 | polakisurie, retence moči, dysurie                                                                                                                                              |                                                                                            |           |                                                                          |
| <b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b> |  |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                 | syndrom z vysazení léku u novorozenců <sup>c</sup>                                         |           |                                                                          |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                              |  |                                                                                                                   | erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, amenorea, poruchy menstruace <sup>d</sup> , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsu, prsní diskomfort, výtok z pochvy | priapismus <sup>c</sup> , opožděná menstruace, překrvení prsů, zvětšení prsů, výtok z prsů |           |                                                                          |
| <b>Celkové</b>                                                           |  | edém <sup>d</sup> , horečka,                                                                                      | otok obličeje,                                                                                                                                                                  | hypotermie,                                                                                |           |                                                                          |

|                                                   |  |                                         |                                                                                                                |                                                                                                 |  |  |
|---------------------------------------------------|--|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <b>poruchy a reakce v místě aplikace</b>          |  | bolest na hrudi, slabost, únava, bolest | zimnice, zvýšená tělesná teplota, poruchy chůze, žízeň, tíže na hrudi, malátnost, abnormální pocit, diskomfort | snížená tělesná teplota, studené konce končetin, syndrom z vysazení léku, indurace <sup>c</sup> |  |  |
| <b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b> |  | pád                                     | procedurální bolest                                                                                            |                                                                                                 |  |  |

<sup>a</sup> Hyperprolaktinémie může v některých případech vést ke gynekomastii, poruchám menstruace, amenoree, anovulaci, galaktoree, poruše fertility, sníženému libidu, či erektilní dysfunkci.

<sup>b</sup> V placebem kontrolovaných studiích byl diabetes mellitus hlášen u 0,18 % osob léčených risperidonem v porovnání s 0,11 % ve skupině s placebem. Celková incidence ze všech klinických studií byla 0,43 % u všech osob léčených risperidonem.

<sup>c</sup> Nebyly pozorovány v klinických studiích, ale při použití risperidonu po uvedení na trh.

<sup>d</sup> Mohou se objevit extrapyramidové příznaky: **Parkinsonismus** (hypersekrece slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, fenomén ozubeného kola, bradykineze, hypokineze, ztuhlost obličejových svalů, svalové napětí, akineze, ztuhlost šíje, svalová ztuhlost, parkinsonská chůze a abnormální glabellární reflex, parkinsonský klidový třes), **akatie** (akatie, 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 nemusí být nutně extrapyramidového původu. **Insomnie** zahrnuje počáteční nespavost, střední nespavost; **konvulze** zahrnují křeče typu Grand mal; **menstruační poruchy** zahrnují nepravidelnou menstruaci, oligomenorea; **edém** zahrnuje generalizovaný edém, periferní edém, důlkový edém.

#### Nežádoucí účinky zaznamenané u paliperidonu

Paliperidon je účinným metabolitem risperidonu, a proto jsou profily nežádoucích účinků těchto sloučenin (včetně orální i injekční formy) navzájem relevantní. Kromě výše uvedených nežádoucích účinků, byly následující nežádoucí účinky zaznamenány při použití paliperidonu a lze očekávat, že se objeví i v případě použití přípravku Risperidon Orion.

**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*

Případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy, byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky (frekvence není známa).

#### *Přírůstek na 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 transientních ischemických příhod 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*

Všeobecně se předpokládá, že nežádoucí účinky u dětí budou podobného typu jako ty pozorované u 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 sexuální zrání a výšku nebyl dostatečně studován (viz bod 4.4, oddíl 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](http://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, 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: Psycholeptika, Jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX08

#### Mechanismus účinku

Risperidon je selektivní monoaminergní antagonist s jedinečnými vlastnostmi. Vyznačuje se vysokou afinitou k serotoninergnímu 5-HT<sub>2</sub> a dopaminergnímu D<sub>2</sub> receptoru. Risperidon se rovněž váže na alfa<sub>1</sub>-adrenergní receptory a s nižší afinitou na H<sub>1</sub>-histaminové a alfa<sub>2</sub>-adrenergní receptory. Risperidon nemá afinitu k cholinergním receptorům. Ačkoliv je risperidon velmi silným D<sub>2</sub> 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 2 500 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 risperidonom 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 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 dvojité slepých 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  $\geq 50$  % celkového YMRS skóre 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 dvojité slepou 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, vzrušení, psychóza, poruchy aktivity a afektivity, byla prokázána ve třech dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích u 1 150 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 vzrušení 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 slepých 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 bez jídla. Rovnovážného stavu je u většiny pacientů dosaženo během 1 dne. Rovnovážného stavu 9-hydroxyrisperidonu 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 kyselé alfa<sub>1</sub>- 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 metabolizátoři CYP2D6 přeměňují risperidon na 9-hydroxy-risperidon rychle, zatímco pomalí metabolizátoři CYP2D6 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

PK studie 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 osob.

#### 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 D<sub>2</sub> 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; účinky 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 dopamin D<sub>2</sub> 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**

Kyselina vinná (E 334)

Kyselina benzoová (E 210)

Kyselina chlorovodíková 35%

Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Risperidon Orion se může mísit pouze s nápoji, které jsou uvedeny v bodě 6.6 „Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním“.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Uzavřený: 3 roky

Po prvním otevření: 4 měsíce

Po zředění minerální vodou, pomerančovým džusem nebo černou kávou je přípravek stabilní až po dobu 4 hodin, ačkoliv se doporučuje užít Risperidon Orion perorální roztok okamžitě po zředění uvedeným způsobem, aby se zamezilo riziku nechtěného požití.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z hnědého skla (třída III) s pojistným a bezpečnostním uzávěrem (PP/LDPE) a dávkovací pipeta (polystyren/LDPE).

Velikosti lahvičky: 30 ml, 60 ml, 100 ml a 120 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Je-li to potřebné, lze Risperidon Orion perorální roztok ředit minerální vodou, pomerančovým džusem nebo černou kávou. Po zředění uvedeným způsobem se doporučuje lék okamžitě, aby se zamezilo riziku nechtěného požití.

Každé balení perorálního roztoku Risperidon Orion obsahuje dávkovací pipetu.

Návod k používání pipety na perorální roztok Risperidon Orion:

1. Zatlačením směrem dolů a současným otáčením proti směru hodinových ručiček odšroubujte dětský bezpečnostní uzávěr lahvičky.
2. Umístěte lahvičku na rovnou plochu.
3. Vložte pipetu do roztoku v lahvičce.
4. Přidržujte spodní kroužek pipety a současně táhněte vrchní kroužek nahoru, dokud neuvidíte značku označující počet mg nebo ml odpovídající dávce, kterou máte užít.
5. Přidržujte spodní kroužek a vytáhněte celou pipetu z lahvičky.
6. Pipetu vyprázdníte tak, že tlačíte vrchní kroužek směrem dolů a současně stále držíte spodní kroužek.
7. Obsah pipety můžete vyprázdnit rovnou do úst nebo do minerální vody, pomerančového džusu nebo černé kávy.
8. Pipetu opláchněte vodou.
9. Lahvičku uzavřete stlačením dětského bezpečnostního uzávěru směrem dolů a otáčením ve směru hodinových ručiček, dokud není zcela uzavřena.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

68/214/08-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 4. 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 2. 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 3. 2024