

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

RISSET
(risperidon)

2. KVANTITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: Jedna film-tableta sadrži 1 mg, 2 mg, 3 mg, odnosno 4 mg risperidona.
Za puni sastav pomoćnih supstanci vidite 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film-tablete

RISSET tablete 1 mg su bijele, okrugle, filmom obložene bikonveksne tablete, sa razdjelnom crtom na jednoj strani.

RISSET tablete 2 mg su narančaste, okrugle, filmom obložene bikonveksne tablete, sa razdjelnom crtom na jednoj strani.

RISSET tablete 3 mg su žute, okrugle, filmom obložene bikonveksne tablete, sa razdjelnom crtom na jednoj strani.

RISSET tablete 4 mg su zelene, okrugle, filmom obložene bikonveksne tablete sa razdjelnom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Risperidon je indikovano u liječenju akutne i hronične shizofrene psihoze i drugih psihotičnih stanja sa izraženim pozitivnim simptomima (kao što su halucinacije, deluzije, poremećaji mišljenja, neprijateljstvo, sumnjičavost) i/ili negativnim simptomima (kao što su ravnodušnost, emocionalna i socijalna povučanost, oskudan govor).

Risperidon je indikovano i u liječenju afektivnih simptoma shizofrenije kao što su depresija, osjećaj krivnje i anksioznost.

Risperidon je namijenjen liječenju manične epizode u bipolarnom poremećaju. Ove epizode se odlikuju simptomima kao što su povišeno, ekspanzivno ili razdražljivo raspoloženje, prenapušeno samopoštovanje, smanjena potreba za spavanjem, prisilni govor, bijeg misli, rastresenost ili nedovoljno prosuđivanje, uključujući agresivno ponašanje.

4.2. Doziranje i način primjene

SHIZOFRENIJA

Ukoliko je medicinski opravdano, tokom uvođenja risperidona u terapiju, preporučuje se postepeno ukidanje prethodne terapije. Takođe, kada se medicinski opravdano depo-antipsihotici zamjenjuju risperidonom, treba ga početi primjenjivati u vrijeme kada po rasporedu dolazi na red sljedeća injekcija. Potrebu za nastavkom primjene antiparkinsonika treba periodički provjeravati.

Odrasli

Risperidon se može davati jednom ili dva puta dnevno. Dozu treba postepeno titrirati tokom tri dana do doze od 6 mg. Akutni ili hronični bolesnici, trebaju započeti terapiju sa 2 mg risperidona dnevno. Drugog dana dozu treba povećati na 4 mg dnevno, a trećeg dana na 6 mg dnevno. Nakon toga doza se više ne mora mijenjati, a ako je potrebno, može se dalje prilagođavati svakom pojedinom bolesniku. Uobičajena optimalna doza je 4 do 6 mg dnevno. Ipak, kod nekih bolesnika potrebna je sporija titracija te niža početna doza i doza održavanja.

Duži period titracije doze može takođe biti medicinski opravdano.

Doze više od 10 mg dnevno nisu se pokazale djelotvornijim od nižih doza, a mogu uzrokovati ekstrapiramidne simptome. Doze više od 10 mg dnevno mogu se primjenjivati kod pojedinih bolesnika samo ako očekivana korist prevladava rizik. Kako neškodljivost doza većih od 16 mg nije ispitana, doze veće od ovih ne treba koristiti.

Starije osobe

Preporučuje se da početna doza bude 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza može se prilagođavati individualno uz povećanja doze od 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno.

Bolesnici sa oštećenjem bubrega i jetre

Preporučuje se da početna doza bude 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza može se prilagođavati individualno uz povećanja doze od po 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno.

Risperidon treba koristiti oprezno u ovoj grupi bolesnika zbog još nedovoljnog iskustva.

Djeca

Djeca mlađoj od 15 godina ne preporučuje se primjena risperidona.

MANIČNA EPIZODA U BIPOLARNOM POREMEĆAJU

Odrasli

Risperidon treba primjenjivati jednom dnevno s početnom dozom od 2 mg. Ukoliko je indikovano, dozu treba postepeno povećavati za 1 mg dnevno, u razmaku ne manjem od 24 sata. Preporučena dnevna doza je između 1 i 6 mg.

Starije osobe

Preporučuje se da početna doza bude 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza može se prilagođavati individualno uz povećanja doze od 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno.

Bolesnici sa oštećenjem bubrega i jetre

Preporučuje se da početna doza bude 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza može se prilagođavati individualno uz povećanja od 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno.

Risperidon treba koristiti oprezno u ovoj grupi bolesnika zbog još nedovoljnog iskustva.

Istovremena primjena sa stabilizatorima raspoloženja

Nema dovoljno podataka o istovremenoj primjeni risperidona i karbamazepina u maničnoj epizodi bipolarnog poremećaja. Pokazalo se da karbamazepin indukuje metabolizam risperidona uzrokujući niže koncentracije risperidona u plazmi (vidi 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija). Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena risperidona i karbamazepina dok se ne stekne više iskustva. Pri istovremenoj primjeni sa litijumom ili valproatom, nije potrebno prilagođavati doze risperidona.

4.3. Kontraindikacije

Risperidon je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na risperidon ili neke druge sastojke lijeka, kod pacijenata sa kardiogenim šokom, klinički značajnom aortnom stenozom i nestabilnom anginom pectoris (izuzimajući *Prinzmetal*-ovu anginu), kao i u periodu dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Stariji bolesnici sa demencijom

U starijih bolesnika sa demencijom, liječenih netipičnim antipsihoticima u metaanalizi koja je uključila 17 kliničkih ispitivanja, bila je povećana stopa smrtnosti u odnosu na one koji su uzimali placebo. Kod placebo kontrolisanih ispitivanja sa risperidonom, kod ove populacije, pojava smrtnosti bila je 4% kod pacijenata tretiranih risperidonom, a 3,1% kod pacijenata tretiranih placebo. Prosječna starost pacijenata koji su umrli bila je 86 godina (raspon od 67-100 godina starosti).

Liječenje akutnih psihoza u bolesnika sa demencijom u anamnezi treba ograničiti samo na kratko vrijeme i provoditi samo na preporuku specijaliste.

Placebom kontrolisana ispitivanja risperidona u toj populaciji pokazala su da je primjena furosemida u kombinaciji sa risperidonom bila povezana sa većom stopom smrtnosti u poređenju sa bolesnicima koji su uzimali samo risperidon ili samo furosemid, međutim mehanizmi interakcija su bili nejasni. Pri primjeni risperidona sa ostalim diureticima (većinom tiazidskih, u niskim dozama) ta pojava nije uočena.

Pri donošenju odluke o primjeni risperidona u kombinaciji sa furosemidom ili drugim potentnim diuretikom, nužan je oprez i procjena rizika i koristi od primjene. Bez obzira na odabir terapije, dehidraciju kao glavni faktor rizika smrtnosti u starijih bolesnika sa demencijom treba pažljivo izbjeći.

Cerebrovaskularni neželjeni efekti

Zbog povećanog rizika od cerebrovaskularnih neželjenih efekata risperidon se ne preporučuje za liječenje simptoma poremećenog ponašanja u dementnih osoba (uključujući cerebrovaskularne događaje, tranzitorne ishemične atake, CVA, TIA). Terapija akutne psihoze u bolesnika sa demencijom treba biti ograničena na kratko vrijeme i po preporuci specijaliste.

Podaci dobiveni randomiziranim kliničkim ispitivanjima provedenima u starijih osoba (>65 godina) sa demencijom pokazuju da je postoji približno trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih (CV) neželjenih efekata (uključujući cerebrovaskularne događaje i tranzitorne ishemične atake, od kojih su neki bili kobni) pri primjeni risperidona u poređenju sa placebo. Cerebrovaskularni neželjni efekti pojavili su se u 3,3% (33/989) bolesnika koji su uzimali risperidon i u 1,2% (8/693) bolesnika koji su uzimali placebo.

Ljekar mora pažljivo procijeniti rizik od cerebrovaskularnih neželjenih efekata (imajući u vidu gore potanko navedena zapažanja u starijih osoba sa demencijom) prije nego što odluči propisati risperidon bolesniku sa cerebrovaskularnim događajem/tranzitornom ishemičnom atakom u anamnezi. Takođe

treba obratiti pažnju na ostale faktore rizika od cerebrovaskularne bolesti, uključivši hipertenziju, dijabetes, pušenje, atrijsku fibrilaciju i dr.

Alfa blokirajuća aktivnost

Usled toga što djeluje kao alfa-blokator, risperidon može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, naročito u početnoj fazi davanja doze koju treba primjeniti. Nastupi li hipotenzija, valja razmotriti smanjenje doze.

Risperidon treba oprezno davati bolesnicima sa poznatom kardiovaskularnom bolesti, uključivši bolest povezanu sa produženjem QT-intervalu, i dozu treba titrirati postepeno. Klinička istraživanja nisu pokazala da bi uzimanje risperidona bilo povezano sa produženjem QT-intervalu. Kao i pri davanju ostalih antipsihotika, preporučuje se oprez kod istovremenog uzimanja lijekova za koje se zna da produžavaju QT interval.

Ukoliko je potrebno dodatno sedativno djelovanje, uz risperidon se može dati benzodiazepin, radije nego nepotrebno povećavati dozu risperidona.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su sa indukcijom tardivne diskinezije, koja je obilježena ritmičkim nevoljnim pokretima, pretežno jezika i/ili lica. Smatra se da pojava ekstrapiramidnih simptoma predstavlja faktor rizika za pojavu tardivne diskinezije. Jave li se znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti obustavu svih antipsihotika.

Neuroleptički maligni sindrom

Pri liječenju neurolepticima bilo je prijava neuroleptičkog malignog sindroma obilježenog hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog nervnog sistema, poremećajima svijesti i povišenim vrijednostima CPK. U slučaju pojave toga sindroma sve antipsihotike, uključivši risperidon, treba obustaviti.

U gerijatrijskih bolesnika i bolesnika sa insuficijencijom bubrega ili jetre preporučuje se preploviti i početnu i iduću dozu koje se budu postepeno povećavale.

Risperidon treba oprezno propisivati u bolesnika sa Parkinsonovom bolešću jer teoretski može uzrokovati pogoršanje bolesti.

Hiperglikemija

U vrlo rijetkim slučajevima prijavljena je hiperglikemija ili egzacerbacija ranije prisutnog dijabetesa pri liječenju risperidonom. Savjetuje se primjereno kliničko praćenje bolesnika sa dijabetesom i bolesnika sa faktorima rizika za pojavu dijabetesa melitusa (vidjeti 4.8.).

Ostalo

Poznato je da klasični neuroleptici snizuju prag osjetljivosti na napade. Preporučuje se oprez pri liječenju bolesnika sa epilepsijom.

Kao i pri davanju ostalih antipsihotika, bolesnike treba upoznati sa mogućnošću porasta tjelesne težine.

U vrlo rijetkim slučajevima bilo je pojave akutnih apstinencijskih simptoma, uključivši mučninu, povraćanje, znojenje i nesanicu nakon nagle obustave antipsihotika u velikim dozama. Moguća je ponovna pojava psihotičnih simptoma, kao i poremećaja obilježenih nehotičnim pokretima (npr. akatizija, distonija i diskinezija). Stoga se savjetuje postepena obustava lijeka.

Primjena risperidona u djece mlađe od 15 godina sa shizofrenijom nije ispitana.

4.5. Interakcije sa ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Moguće interakcije risperidona sa drugim lijekovima nisu sistematski istraživane. Obzirom na primaran efekat risperidona na centralni nervni sistem potreban je oprez kada se risperidon koristi sa drugim lijekovima koji djeluju na CNS, uključujući alkohol.

Risperidon može antagonizirati efekte levodope i drugih antagonista dopamina.

Pokazalo se da karbamazepin snižava nivo djelatne frakcije risperidona u plazmi. Smatra se kako i drugi lijekovi koji indukuju metaboličke enzime u jetri imaju sličan efekat na metabolizam risperidona. Pri uvođenju karbamazepina i drugih lijekova koji indukuju enzime jetre, treba ponovno procijeniti dozu risperidona i povećati je, ukoliko je potrebno. I obrnuto, nakon obustave tih lijekova dozu risperidona treba takođe ponovno procijeniti i smanjiti, bude li potrebno.

Fenotijazini, triciklički antidepresivi i neki beta-blokatori mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i koncentracije antipsihotičke frakcije.

Inhibitori CYP2D6 fluoksetin i paroksetin mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, a u manjem stepenu i koncentraciju njegove aktivne antipsihotičke frakcije (risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksi-risperidon). Pri uvođenju ili obustavi fluoksetina ili paroksetina u bolesnika koji istovremeno uzimaju i risperidon, ljekar mora ponovno procijeniti doziranje risperidona. Na temelju rezultata istraživanja *in vitro*, jednaka je interakcija moguća i sa haloperidolom.

Amitriptilin ne utiče na farmakokinetiku risperidona kao ni aktivne antipsihotičke frakcije.

Cimetidin i ranitidin povećavaju bioraspoloživost risperidona, ali samo neznatno i njegove aktivne antipsihotičke frakcije.

Eritromicin, inhibitor CYP3A4 ne mijenja farmakokinetiku risperidona ni njegove aktivne antipsihotičke frakcije.
Inhibitori holinesteraze galantamin nisu iskazali klinički značajan efekat na farmakokinetiku risperidona ni njegove aktivne antipsihotičke frakcije.

Studija sa donepezilom kod mladih, zdravih dobrovoljaca takođe nije pokazala klinički značajan efekat na farmakokinetiku risperidona niti njegove aktivne antipsihotičke frakcije.

Kada se risperidon uzima zajedno sa drugim lijekovima koji se u visokom stepenu vežu na proteine, nema klinički značajnog istiskivanja ni jednog ni drugog lijeka sa proteina plazme.

Istovremena primjena furosevida i risperidona povezana je sa povećanom smrtnosti starijih bolesnika sa demencijom (vidi poglavlje 4.4.).

Risperidon ne pokazuje klinički relevantan efekat na farmakokinetiku valproata.

U bolesnika koji su uzimali litijum i stariji/tipični neuroleptik u dugotrajnoj terapiji, nije bilo značajnih promjena farmakokinetike litijuma nakon što je stariji/tipični neuroleptik zamijenjen risperidonom.

Hrana ne utiče na apsorpciju risperidona iz želuca.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća: U ispitivanjima na životinjama risperidon nije pokazao direktan toksični efekat na reprodukciju kao ni teratogeni efekat. Iako nije zapažena direktna reproduktivna toksičnost, primijećeni su neki indirektni posredovani djelovanjem na prolaktin i centralni nervni sistem, efekti poput odgođenog estrusa, promjene u parenju i podizanja mladunčadi kod štakora. Neškodljivost primjene risperidona u trudnica nije dokazana stoga se u trudnoći može primijeniti isključivo onda ako njegovi korisni efekti nadilaze moguće rizike.

Dojenje: Risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksirisperidon se izlučuju u mlijeku dojilja. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se risperidon i njegov metabolit 9-hidroksirisperidon izlučuju u mlijeku stoga se ne preporučuje njegova primjena tokom dojenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

▲ *Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

Risperidon može uticati na aktivnost svijesti. Stoga bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju mašinama tokom primjene lijeka.

4.8. Neželjena djelovanja

Risperidon se generalno dobro podnosi. U mnogim slučajevima je teško razlikovati neželjena djelovanja od simptoma postojeće bolesti. Navedeni su neželjeni efekti za koje je opaženo da su povezani sa upotrebom risperidona, te su klasifikovane po učestalosti kao vrlo često (jednako ili >10%), često (jednako ili više od 1% do <10%), manje često (jednako ili više od 0,1% do <1%), rijetke (jednako ili više od 0,01% do <0,1%), vrlo rijetke (< 0,01%) i nepoznate učestalosti.

Kardio i vaskularni poremećaji

Manje često: ortostatska vrtoglavica, hipotenzija, uključujući ortostatku tahikardiju, refleksnu tahikardiju i hipertenziju

Poremećaji oka

Rijetko: zamučeni vid

Poremećaji gastro - intestinalnog sistema

Rijetko: zatvor, dispepsija, mučnina / povraćanje, bol u truhu

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: zamor

Vrlo rijetko: disregulacija tjelesne temperature

Reakcije prijavljene u vezi sa antipsihotičkim lijekovima (pogledati dio 4.4.-Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Istraživanja

Nepoznata učestalost: povećani nivoi enzima jetre, smanjenje broja neutrofila i/ili trombocita

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznata učestalost: povećanje težine

Vrlo rijetko: hiperglikemija i pogoršanje postojećeg dijabetesa, intoksikacija vodom sa hiponatrijemijom zbog polidipsije ili sindroma neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (kod šizofrenih pacijenata)

Poremećaji nervnog sistema

Često: nesanica, glavobolja, sedacija (sedacija je češća kod djece i adolescenata nego kod starijih pacijenata). Sedacija je uopšteno blaga i prolazna.

Manje često: ekstrapiramidalni simptomi

Kod risperidona je učestalost i težina induciranja ekstrapiramidnih simptoma manja nego kod haloperidola. Ipak, u nekim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći ekstrapiramidni simptomi: tremor, rigiditet, hipersalivacija, bradikinezija, akatizija, akutna distonija uključujući i okulogiričnu krizu. Ukoliko