

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rispolept 1 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 1 mg risperidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml oralne otopine sadrži 2 mg benzoatne kiseline (E 210) i manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prozirna i bezbojna oralna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rispolept je indiciran za liječenje shizofrenije.

Rispolept je također indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem.

Rispolept je indiciran za kratkotrajno liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresije kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom bez odgovora na nefarmakološke metode liječenja, a kada postoji rizik da sebi ili drugima nanese ozljede.

Rispolept je indiciran za kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresije kod djece nakon 5 godina starosti i adolescenata s poremećajem ponašanja i ispodprosječnom intelektualnom funkcijom ili mentalnom retardacijom dijagnosticiranim prema DSM-IV kriterijima, kod kojih težina agresije ili drugi oblici poremećaja ponašanja zahtijevaju farmakološko liječenje. Farmakološko liječenje treba biti dio integralnog i sveobuhvatnog programa liječenja, uključujući psihosocijalnu i edukacijsku intervenciju. Preporučuje se da liječenje risperidonom propisuje liječnik specijalist dječje neurologije ili dječje i adolescentne psihijatrije ili liječnik educiran za liječenje poremećaja ponašanja djece i adolescenata.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Shizofrenija

Odrasli

Rispolept se može davati jedanput ili dva puta dnevno.

Terapiju treba započeti s 2 mg risperidona dnevno. Drugog dana doza se može povećati na 4 mg dnevno. Nakon toga doza se više ne mora mijenjati, odnosno ukoliko je potrebno, može se dalje prilagođavati svakom pojedinom bolesniku. Uobičajena optimalna doza za većinu bolesnika je 4 do 6 mg dnevno. Kod nekih bolesnika potrebna je sporija titracija te niža početna doza i doza održavanja.

Doze više od 10 mg dnevno nisu se pokazale djelotvornijim od nižih doza, a mogu uzrokovati povećanu incidenciju ekstrapiramidnih simptoma. Kako neškodljivost doza većih od 16 mg nije ispitana, doze veće od ovih ne treba koristiti.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

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

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja

Odrasli

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

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Liječenje risperidonom se ne preporučuje za liječenje bipolarni manije kod djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o djelotvornosti.

Perzistentna agresija kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom

Preporučuje se početna doza od 0,25 mg dva puta dnevno. Ova doza može se prilagođavati pojedinom bolesniku uz povećanja doze od po 0,25 mg dva puta dnevno, ne češće od svaki drugi dan, ukoliko je potrebno. Kod većine

bolesnika optimalna doza iznosi 0,5 mg dva puta dnevno. Nekim bolesnicima, međutim, može biti potrebna doza do 1 mg dva puta dnevno.

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

Poremećaj ponašanja

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 18 godina

Za bolesnike sa i iznad 50 kg preporučuje se početna doza od 0,5 mg jedanput dnevno. Ukoliko je potrebno, doza lijeka može se individualno povišiti, ne češće od svaki drugi dan za 0,5 mg dnevno. Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 1 mg jedanput dnevno. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,5 mg jedanput dnevno, dok drugima može biti potrebno 1,5 mg jedanput dnevno.

Za bolesnike do 50 kg preporučuje se početna doza od 0,25 mg jedanput dnevno. Ukoliko je potrebno, doza lijeka može se individualno povišiti, ne češće od svaki drugi dan za 0,25 mg dnevno. Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 0,5 mg jedanput dnevno. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,25 mg jedanput dnevno, dok drugima može biti potrebno 0,75 mg jedanput dnevno.

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

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

Oštećenje bubrega i jetre

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

Bez obzira na indikaciju, početna i nastavna doza trebala bi biti prepolovljena, a prilagodba doze trebala bi se odvijati sporije kod bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre.

Kod ove skupine bolesnika Rispolept treba koristiti uz oprez.

Najniža mjerljiva doza Rispolept oralne otopine iznosi 0,25 mg.

Način primjene

Risplept se primjenjuje oralno. Hrana nema utjecaja na apsorpciju Risplepta.

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

Uvođenje Risplepta umjesto drugog antipsihotika

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

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Stariji bolesnici s demencijom

Povećana stopa mortaliteta u starijih bolesnika s demencijom

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

Primjena u kombinaciji s furosemidom

U placebo kontroliranim ispitivanjima Risplepta kod starijih bolesnika s demencijom, primijećena je viša incidencija mortaliteta kod bolesnika liječenih furosemidom u kombinaciji s risperidonom (7,3%; srednja dob 89 godina; raspon 75-97 godina), nego kod bolesnika liječenih samo risperidonom (3,1%; srednja dob 84 godina; raspon 70-96 godina) ili samo furosemidom (4,1%; srednja dob 80 godina; raspon 67-90 godina). Povećani mortalitet kod bolesnika liječenih furosemidom u kombinaciji s risperidonom primijećen je u dva od četiri klinička ispitivanja. Istodobna primjena risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazidskih diuretika korištenih u nižim dozama) nije bila povezana sa sličnim rezultatima.

Nije pronađen patofiziološki mehanizam koji bi objasnio ove nalaze, a jednako tako nije pronađena ni konzistentnost u uzrocima smrti. Unatoč tome, prije odluke o primjeni terapije, neophodan je oprez, kao i procjena odnosa koristi i rizika ove kombinacije lijekova ili istodobne primjene risperidona s drugim potentnim diureticima. Nije primijećena povećana incidencija mortaliteta kod bolesnika koji su uzimali druge diuretike u kombinaciji s risperidonom. Neovisno o vrsti liječenja, dehidracija je bila faktor rizika za mortalitet te je stoga treba pažljivo izbjegavati kod starijih bolesnika s demencijom.

Cerebrovaskularni štetni događaji (CVAE)

U randomiziranim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima s nekim atipičnim antipsihoticima u starijih bolesnika s demencijom, primijećen je približno 3 puta veći rizik cerebrovaskularnih štetnih događaja. Zajednički podaci dobiveni iz šest placebo kontroliranih ispitivanja s Rispleptom kod pretežno starijih bolesnika (>65 godina) s demencijom pokazala su da su se CVAE (ozbiljni i ne-ozbiljni te kombinirani) pojavili kod 3,3% (33/1009) bolesnika liječenih risperidonom i kod 1,2% (8/712) bolesnika liječenih placebo. Omjer izgleda, OR (95% interval pouzdanosti) iznosio je 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizam nastanka ovog povećanog rizika

nije poznat. Povećani rizik ne može biti isključen i za druge antipsihotike ili drugu populaciju bolesnika. Rispolept se treba s oprezom primjenjivati kod bolesnika s rizičnim čimbenicima za moždani udar.

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

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

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

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

Ortostatska hipotenzija

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

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza bile su prijavljene uz antipsihotike, uključujući i Rispolept. Tijekom postmarketinškog praćenja, agranulocitoza je bila prijavljena vrlo rijetko ($< 1/10\,000$ bolesnika). Bolesnike s klinički značajnim sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lijekovima, treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak uzimanja lijeka Rispolept. Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog moguće vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, te ih hitno liječiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Bolesnici s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila $< 1 \times 10^9/l$) trebaju prestati uzimati Rispolept, te im je potrebno pratiti leukocite pratiti do oporavka.

Tardivna diskinezija/ Ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s nastankom tardivne diskinezije, koja je obilježena ritmičkim nevoljnim pokretima, pretežno jezika i/ili lica. Pojava ekstrapiramidnih simptoma predstavlja faktor rizika za razvoj tardivne diskinezije. Ukoliko se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, trebalo bi razmotriti prekid primjene svih antipsihotika.

U bolesnika koji istodobno uzimaju psihostimulans (npr. metilfenidat) i risperidon potreban je oprez, jer se prilikom prilagodbe doziranja jednog ili oba lijeka mogu pojaviti ekstrapiramidni simptomi. Preporučeno je postupno ukidanje liječenja psihostimulansima (vidjeti dio 4.5.).

Maligni neuroleptički sindrom

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

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnik mora procijeniti odnos rizika i koristi kod propisivanja antipsihotika, uključujući i Rispolept, bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima. Parkinsonova bolest može se pogoršati uz primjenu risperidona. Obje skupine bolesnika mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičkog sindroma, kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike (ovi bolesnici su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja). Povećana osjetljivost na antipsihotike, osim ekstrapiramidnim simptomima, može se manifestirati simptomima poput smetenosti, tuposti i posturalne nestabilnosti s čestim padovima.

Hiperglikemija i dijabetes melitus

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

Povećanje tjelesne težine

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

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je česta nuspojava liječenja Rispoleptom. Određivanje razine prolaktina u plazmi preporuča se u bolesnika koji pokazuju moguće nuspojave vezane uz prolaktin (npr. ginekomastiju, poremećaje menstrualnog ciklusa, anovulaciju, poremećaje plodnosti, smanjen libido, erektilnu disfunkciju, galaktoreju).

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

Produljenje QT intervala

Produljenje QT intervala vrlo je rijetko prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet. Kao kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se risperidon propisuje bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju srčano-žilne bolesti, kod bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljeni QT interval, kod bolesnika s bradikardijom ili poremećajem elektrolita (hipokalemija, hipomagnezija) jer sva navedena stanja mogu

povećati rizik aritmogenog učinka. Oprez je potreban i u slučaju istodobne primjene lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval.

Konvulzije

Rispolept je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika s konvulzijama u povijesti bolesti ili s drugim stanjima koja potencijalno snižavaju konvulzivni prag.

Prijapizam

Zbog alfa adrenergičkog blokirajućeg učinka Rispolept može uzrokovati priapizam.

Reguliranje tjelesne temperature

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

Antiemetski učinak

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

Oštećenje bubrega i jetre

U odnosu na odrasle s normalnom funkcijom bubrega, kod bolesnika s oštećenjem bubrega mogućnost eliminacije djelatne antipsihotične frakcije je smanjena. Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre dolazi do povećanja koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Venska tromboembolija

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

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

Rezultati malog opservacijskog ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet, pokazali su da su ispitanici izloženi risperidonu u dobi između 8 i 16 godina starosti, u prosjeku bili otprilike 3,0 do 4,8 cm viši od onih koji su primali druge lijekove iz skupine atipičnih antipsihotika. Ispitivanje nije bilo adekvatno da bi se utvrdilo je li izloženost risperidonu imala ikakav utjecaj na konačnu visinu u odrasloj dobi ili su rezultati bili takvi zbog direktnog učinka risperidona na rast kostiju, ili je to učinak same osnovne bolesti na rast kostiju, ili je to rezultat bolje kontrole osnovne bolesti što je rezultiralo porastom u linearnom rastu.

Tijekom liječenja risperidonom potrebno je redovito pratiti nastaju li ekstrapiramidni simptomi ili drugi poremećaji pokreta.

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Oralna otopina sadrži benzoatnu kiselinu (E 210). Povišenje bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina, može pojačati novorođenačku žuticu koja može prijeći u kernikterus (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga).

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s farmakodinamikom

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval

Kao i kod drugih antipsihotika, preporučuje se oprez kada se risperidon propisuje zajedno s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, poput antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricikličkih antidepresiva (npr. amitriptilin), tetracikličkih antidepresiva (npr. maprotilin), nekih antihistaminika, drugih antipsihotika, nekih antimalarika (npr. kinin i meflokin), te s lijekovima koji uzrokuju neravnotežu elektrolita (hipokalemija, hipomagnezemija), bradikardiju ili onima koji inhibiraju jetreni metabolizam risperidona. Ovaj je popis indikativan, a ne iscrpan.

Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav i alkohol

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

Levodopa i agonisti dopamina

Rispolept može antagonizirati učinke levodope i ostalih dopaminskih agonista. Ako se ova kombinacija smatra neophodnom, posebno u završnom stadiju Parkinsonove bolesti, trebalo bi propisati najnižu učinkovitu dozu svakog lijeka.

Psihostimulansi

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i risperidona može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma prilikom promjene u terapiji jednog ili oba lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi s hipotenzivnim učincima

Nakon stavljanja lijeka na tržište primijećena je klinički značajna hipotenzija kod istodobne primjene risperidona i antihipertenzivne terapije.

Paliperidon

Istodobna primjena oralnog Rispolepta s paliperidonom se ne preporučuje, s obzirom da je paliperidon aktivni metabolit risperidona, pri čemu bi kombinacija oba lijeka mogla dovesti do aditivne izloženosti aktivnoj frakciji s antipsihotičnim učinkom.

Interakcije povezane s farmakokinetikom

Hrana ne utječe na apsorpciju Rispolepta.

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

Snažni CYP2D6 inhibitori

Istodobna primjena Rispolepta sa snažnim CYP2D6 inhibitorima može povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali manje koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Više doze snažnog CYP2D6 inhibitora mogu povećati koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom (npr. paroksetin, vidjeti niže). Očekuje se da drugi CYP2D6 inhibitori, poput kinidina, mogu utjecati na plazmatske koncentracije risperidona na sličan način. Kada se započinje ili prekida istodobna primjena paroksetina, kinidina ili drugog snažnog CYP2D6 inhibitora, naročito pri višim dozama, liječnik mora ponovno procijeniti doziranje Rispolepta.

CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori

Istodobna primjena Rispolepta sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp inhibitorom može bitno povećati plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom. Prilikom započinjanja ili prekida istodobne primjene itakonazola ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp inhibitora, liječnik mora ponovno procijeniti doziranje Rispolepta.

CYP3A4 i/ili P-gp induktori

Istodobna primjena Rispolepta sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp induktorom može sniziti plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom. Prilikom započinjanja ili prekida istodobne primjene karbamazepina ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp induktora, liječnik mora ponovno procijeniti doziranje Rispolepta. CYP3A4 induktori iskazuju svoj učinak ovisno o vremenu, a najmanje dva tjedna potrebno je do postizanja maksimalnog učinka nakon uvođenja liječenja. Isto tako, nakon prekida liječenja, potrebno je najmanje dva tjedna do prestanka učinka CYP3A4 indukcije.

Lijekovi koji se snažno vežu za proteine

Kada se Rispolept uzima zajedno s lijekovima koji se snažno vežu za proteine, nema klinički značajnog premještanja bilo kojeg od lijekova s proteina plazme.

Za lijek koji se istodobno primjenjuje, mora se pročitati odgovarajući dio informacija o putu metabolizma i mogućoj potrebi prilagodbe doze.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Važnost rezultata iz ovih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika nije poznata.

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) s Rispoleptom u djece i adolescenata nije promijenila farmakokinetiku i djelotvornost Rispolepta.

Primjeri

Primjeri lijekova koji potencijalno mogu stupiti u interakciju ili za koje se pokazalo da ne stupaju u interakciju s risperidonom navedeni su ispod:

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku risperidona

Antibakterijski lijekovi:

- eritromicin, umjereni inhibitor CYP3A4 i P-gp, ne mijenja farmakokinetiku risperidona i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.
- rifampicin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, smanjio je plazmatske koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

Antikolinesteraze:

- donepezil i galantamin, oba supstrati CYP2D6 i CYP3A4 ne pokazuju klinički značajan učinak na farmakokinetiku risperidona i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

Antiepileptici:

- pokazalo se da karbamazepin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, snižava plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom. Slični učinci mogu se opaziti s npr. fenitoinom i fenobarbitalom, koji također induciraju jetrene CYP3A4 enzime kao i P-glikoprotein.
- topiramat je umjereno smanjio biorapoloživost risperidona, ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Stoga, ova interakcija vjerojatno neće biti od kliničkog značaja.

Antifungici:

- itrakonazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je plazmatske koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom za oko 70%, pri dozama risperidona od 2 do 8 mg/dan.
- ketokonazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je plazmatske koncentracije risperidona i smanjio plazmatske koncentracije 9-hidroksirisperidona.

Antipsihotici:

- fenotijazini mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

Antiviroci:

- inhibitori proteaze: Nisu dostupni podaci iz službenog ispitivanja; međutim, budući da je ritonavir snažni CYP3A4 inhibitor i slabi CYP2D6 inhibitor, ritonavir i ritonavinom pojačani inhibitori proteaze potencijalno povećavaju koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom.

Beta blokatori:

- neki beta blokatori mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

Blokatori kalcijevih kanala:

- verapamil, umjereni inhibitor CYP3A4 i P-gp, povećava plazmatsku koncentraciju risperidona i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

Gastrointestinalni lijekovi:

- antagonisti H₂-receptora: cimetidin i ranitidin, oba slabi inhibitori CYP2D6 i CYP3A4, povećavali su bioraspoloživost risperidona, ali samo granično aktivnu frakciju s antipsihotičnim učinkom.

SSRI i triciklički antidepresivi:

- fluoksetin, snažni CYP2D6 inhibitor, povećava plazmatsku koncentraciju risperidona, ali manje koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.
- paroksetin, snažni CYP2D6 inhibitor, povećava plazmatske koncentracije risperidona, ali pri dozama do 20 mg/dan, manje koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Međutim, više doze paroksetina mogu povećati koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom.
- triciklički antidepresivi mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali ne i koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Amitriptilin ne utječe na farmakokinetiku risperidona ili aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.
- sertralin, slabi inhibitor CYP2D6 i fluvoksamin, slabi inhibitor CYP3A4, pri dozama do 100 mg/dan nisu povezani s klinički značajnim promjenama koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom. Međutim, doze sertralina ili fluvoksamina više od 100 mg/dan mogu povisiti koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom.

Učinci risperidona na farmakokinetiku drugih lijekova

Antiepileptici

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

Antipsihotici

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

Glikozidi digitalisa:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku digoksina.

Litij:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku litija.

Istodobna primjena risperidona i furosemda

- furosemid: Vidjeti dio 4.4., vezano uz povećani mortalitet u starijih bolesnika s demencijom koji istodobno primaju furosemid.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Rispolept se u trudnoći ne bi smio koristiti, osim ukoliko je to neophodno. Ako je neophodan prekid terapije tijekom trudnoće, to se ne smije učiniti naglo.

Dojenje

U istraživanjima na životinjama uočeno je kako se risperidon i 9-hidroksirisperidon izlučuju u mlijeko. Također je uočeno kako se risperidon i 9 hidroksirisperidon u malim količinama izlučuju i u humano mlijeko. Nema podataka o nuspojavama kod dojene djece. Stoga bi se trebao procijeniti odnos koristi dojenja i potencijalnog rizika za dijete.

Plodnost

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

U nekliničkim ispitivanjima nisu uočeni relevantni učinci.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

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

Slijede nuspojave koje su dobivene iz kliničkih ispitivanja te postmarketinškog iskustva s risperidonom prema kategoriji učestalosti, procijenjenoj u kliničkim ispitivanjima Rispolepta. Nuspojave su navedene prema tjelesnim sustavima i po učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Klasa organskog sustava	Nuspojava na lijek					
	Učestalost					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava, infekcija uha, gripa	infekcija dišnog sustava, cistitis, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, lokalizirana infekcija, virusna infekcija, akarodermatitis	infekcija		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija, snižen broj bijelih krvnih stanica, trombocitopenija, anemija, snižen hematokrit, povišen broj eozinofila	agranulocitoza ^c		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktička reakcija ^c		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^a		neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu		
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećana težina, pojačan apetit, smanjen apetit	dijabetes melitus ^b , hiperglikemija, polidipsija, smanjena težina, anoreksija, povišen kolesterol u krvi	intoksikacija vodom ^c , hipoglikemija, hiperinzulinemija ^c , povišeni trigliceridi u krvi	dijabetička ketoacidoza	
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^d	poremećaj spavanja, agitacija, depresija, anksioznost	manija, stanje konfuzije, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, somnambulizam, poremećaj		

				hranjenja povezan sa spavanjem, afektivna tupost, anorgazmija		
Poremećaji živčanog sustava	sedacija/somnolencija, parkinsonizam ^d , glavobolja	akatzizija ^d , distonija ^d , omaglica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, deprimirana razina svijesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptički maligni sindrom, cerebrovaskularni poremećaj, dijabetička koma, titubacija glave		
Poremećaji oka		zamagljen vid, konjunktivitis	fotofobija, suho oko, pojačana lakrimacija, okularna hiperemija	glaukom, poremećaj kretanja očiju, preokretanje očiju, kraste na rubu vjeđe, sindrom meke šarenice (intraoperacijski) ^c		
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu			
Srčani poremećaji		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogramu, palpitacije	sinusna aritmija		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine	plućna embolija, venska tromboza		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja, faringolaringealna bol, kašalj, epistaksa, nazalna kongestija	aspiracijska pneumonija, kongestija pluća, kongestija dišnog sustava, krepitacije, piskanje, disfonija, respiratorni poremećaj	sindrom apneje za vrijeme spavanja, hiperventilacija		
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, suha usta, zubobolja	inkontinencija stolice, fekaloma, gastroenteritis, disfagija, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija crijeva, otečen jezik, heilitis	ileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suha koža, promjena boje kože, akne, seboroični dermatitis, poremećaj kože, kožne lezije	osip izazvan lijekom, perut	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ^c
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazmi, mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgija	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, abnormalno držanje, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bol u vratu	rabdomioliza		
Poremećaji bubrega i		urinarna inkontinencija	polakizurija, urinarna retencija, dizurija			

mokraćnog sustava						
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				neonatalni sindrom ustezanja lijeka ^c		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoreja, poremećaj menstruacije ^d , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bol u dojčkama, nelagoda u dojčkama, vaginalni iscjedak	prijapizam ^c , zakašnjela menstruacija, nabreklost dojki, povećanje dojki, iscjedak iz dojki		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edemi ^d , pireksija, bol u prsima, astenija, umor, bol	edem lica, zimica, povišena tjelesna temperatura, abnormalan hod, žeđ, nelagoda u prsima, opća slabost, nenormalni osjećaj, nelagoda	hipotermija, snižena tjelesna temperatura, periferna hladnoća, sindrom ustezanja lijeka, induracija ^c		
Poremećaji jetre i žuči			povišene transaminaze, povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi	žutica		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		pad	proceduralna bol			

^a Hiperprolaktinemija može u nekim slučajevima dovesti do ginekomastije, poremećaja menstrualnog ciklusa, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, poremećaja plodnosti, smanjenog libida, erektilne disfunkcije.

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

^c Nije primijećeno u kliničkom ispitivanjima s Rispoletom ali je primijećeno s risperidonom u postmarketinškom okruženju.

^d Ekstrapiramidni poremećaj može se javiti kao: **parkinsonizam** (hipersekreција sline, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, fenomen “zupčaste ukočenosti”, bradikinezija, hipokinezija, izraz lica u obliku maske, mišićna napetost, akinezija, nuhalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam te abnormalni glabelarni refleksi, parkinsonični tremor u mirovanju), **akatzija** (akatzija, nemir, hiperkinezija te sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetoz, atetoz i mioklonus), distonija.

Distonija uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakture mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizju jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus odnosno Pisa sindrom, spazam jezika, te trizmus. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidnog porijekla. **Insomnija** uključuje: inicijalnu insomniju, srednju insomniju; **Konvulzije** uključuju: Grand mal konvulzije; **Menstrualni poremećaj** uključuje: nepravilnosti menstruacije, oligomenoreju; **Edemi** uključuju: generelizirani edem, periferni edem, tjestasti edem.

Nuspojave zabilježene s formulacijama paliperidona

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

Srčani poremećaji: Sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Učinak skupine lijekova

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

Venska tromboembolija

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

Povećanje tjelesne težine

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

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

Dodatne informacije vezane uz posebne populacije

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

Stariji bolesnici s demencijom

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

Pedijatrijska populacija

Općenito, očekuje se da će vrsta nuspojava u djece biti slična onima primjećanima u odraslih. Sljedeće nuspojave prijavljene su s učestalošću $\geq 5\%$ kod pedijatrijskih bolesnika (5-17 godina starosti) i s barem dvostruko većom učestalošću nego tijekom kliničkih ispitivanja kod odraslih: somnolencija/sedacija, umor, glavobolja, pojačani apetit, povraćanje, infekcije gornjih dišnih puteva, nazalna kongestija, bol u abdomenu, omaglica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza.

Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i visinu, nije dovoljno ispitan (vidjeti 4.4., pododjeljak "Pedijatrijska populacija").

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

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

Liječenje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX08

Mehanizam djelovanja

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Shizofrenija

Učinkovitost risperidona u kratkotrajnom liječenju shizofrenije utvrđena je u četiri klinička ispitivanja, u trajanju od 4 do 8 tjedana, koja su uključila više od 2500 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterije za shizofreniju. U 6-tjednom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo titraciju risperidona do doze od 10 mg/dnevno primijenjenom dva puta dnevno, risperidon se pokazao boljim u odnosu na placebo prema ukupnom rezultatu „Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)“. U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od

8 tjedana koje je uključivalo četiri nepromjenjive doze risperidona (2, 6, 10 i 16 mg/dnevno primijenjeno dva puta dnevno), sve 4 skupine liječene risperidonom bile su bolje od skupine na placebo prema ukupnom zbroju PANSS skale (skala pozitivnih i negativnih sindroma). U 8-tjednom kliničkom ispitivanju usporednih doza koje je uključivalo 5 nepromjenjivih doza risperidona (1, 4, 8, 12 i 16mg/dan, primijenjeno dva puta dnevno), skupine liječene s 4, 8 i 16 mg/risperidona dnevno imale su bolji rezultat od skupine liječene s 1 mg risperidona prema ukupnom PANSS zbroju. U 4-tjednom placebo kontroliranom usporednom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo dvije nepromjenjive doze risperidona (4 i 8 mg/dnevno, primijenjeno jedanput dnevno), obje skupine na risperidonu bile su bolje od skupine na placebo u nekoliko PANSS mjerenja, uključujući i ukupni PANSS te mjerenje odgovora (>20% sniženje u ukupnom PANSS zbroju). U dugotrajnijem kliničkom ispitivanju, odrasli bolesnici koji su zadovoljavali DSM-IV kriterij za shizofreniju i koji su bili klinički stabilni na antipsihotičkoj terapiji tijekom zadnja 4 tjedna, randomizirani su u skupinu koja je dobivala risperidon 2 do 8 mg/dnevno ili u skupinu koja je primala haloperidol tijekom 1 do 2 godine uz praćenje relapsa. Bolesnici koji su primali risperidon doživjeli su značajno dulje vrijeme bez relapsa tijekom praćenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali haloperidol.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

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

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

Perzistentna agresija u demenciji

Učinkovitost risperidona u liječenju bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (BPSD), koji uključuju poremećaje ponašanja poput agresije, agitacije, psihoze, aktivnosti i afektivne poremećaje, prikazana je u tri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja kod 1150 starijih bolesnika s umjerenom do teškom demencijom. Jedno ispitivanje uključilo je nepromjenjive doze risperidona od 0,5; 1 i 2 mg/dnevno. Dva klinička ispitivanja s promjenjivom dozom uključivala su skupine liječene risperidonom u rasponima od 0,5 do 4 mg/dnevno te 0,5 do 2 mg/dnevno. Risperidon je pokazao statistički značajnu i klinički važnu učinkovitost u

liječenju agresije i manje konzistentnu u liječenju agitacije i psihoze kod starijih dementnih bolesnika (mjereno prema skali za mjerenje bihevioralne patologije u Alzheimerovoj bolesti [eng. BEHAVE-AD, *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*] i *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* [CMAI]). Učinak liječenja risperidonom bio je neovisan o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) zbroju (i posljedično o težini demencije), sedativnom učinku risperidona, prisutnosti ili odsutnosti psihoze te o vrsti demencije: Alzheimerove, vaskularne ili kombinirane. (vidjeti dio 4.4)

Pedijatrijska populacija

Poremećaj ponašanja

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Rispolept oralna otopina bioekvivalentna je Rispolept tabletama.

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

Apsorpcija

Risperidon se nakon oralne primjene u potpunosti apsorbira i u roku od 1 do 2 sata postiže vršne koncentracije u plazmi. Apsolutna oralna bioraspoloživost risperidona iznosi 70% (CV=25%). Relativna oralna bioraspoloživost risperidona iz tableta iznosi 94% (CV=10%) u usporedbi s otopinom. Hrana ne utječe na apsorpciju risperidona, stoga se može uzimati sa ili bez hrane. Kod većine bolesnika stanje dinamičke ravnoteže risperidona postiže se nakon 1 dana, a 9-hidroksirisperidona nakon 4-5 dana primjene.

Distribucija

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

Biotransformacija

Risperidon se metabolizira pomoću izoenzima citokroma CYP 2D6 u 9-hidroksirisperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksirisperidon predstavljaju djelatnu frakciju s antipsihotičkim učinkom. CYP 2D6 podložan je genetskom polimorfizmu. Brzi CYP 2D6 metabolizatori brzo pretvaraju risperidon u 9-hidroksirisperidon, dok ga slabi metabolizatori pretvaraju znatno sporije. Unatoč tome što brzi metabolizatori imaju manju koncentraciju risperidona i više 9-hidroksirisperidona od slabih metabolizatora, farmakokinetika kombinacije risperidona i 9-hidroksirisperidona (tj. djelatna frakcija s antipsihotičnim učinkom), nakon jednokratne i višestrukih doza jednaka je u jakih i slabih metabolizatora CYP 2D6.

Drugi metabolički put risperidona je N-dealkilacija. In vitro ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da risperidon u klinički relevantnoj koncentraciji ne inhibira značajno metabolizam lijekova metaboliziranih

putem citokrom P450 izozima, uključujući CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5.

Eliminacija

Jedan tjedan nakon oralno primijenjenog risperidona, 70% doze izluči se urinom i 14% stolicom. U urinu, risperidon i 9-hidroksirisperidon predstavljaju 35-45% oralno primijenjene doze. Ostalo su inaktivni metaboliti. Nakon oralne primjene kod psihotičnih bolesnika, poluvrijeme eliminacije risperidona iznosi oko 3 sata. Poluvrijeme eliminacije 9-hidroksirisperidona i djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom iznosi 24 sata.

Linearnost/nelinearnost

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

Stariji bolesnici, oštećenje jetre i bubrega

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

U odraslih s umjerenom bolesti bubrega klirens aktivnog djela iznosio je ~48% klirensa mladih zdravih odraslih osoba. U odraslih s teškom bolesti bubrega klirens aktivnog djela iznosio je ~31% klirensa mladih zdravih odraslih osoba. Poluvijek aktivnog djela bio je 16,7 sati u mladih odraslih osoba, 24,9 sati u odraslih s umjerenom bolesti bubrega (ili ~1.5 puta duže nego u mladih odraslih osoba), te 28,8 sati u onih s teškom bolesti bubrega (ili ~1.7 puta duže nego u mladih odraslih osoba). Kod bolesnika s oštećenjem jetre, koncentracija risperidona u plazmi bila je normalna, ali je srednja vrijednost slobodne frakcije risperidona u plazmi bila povišena za 37,1%.

Oralni klirens i poluvrijeme eliminacije risperidona i aktivnog djela u odraslih s umjerenim i teškim oštećenjem jetre nisu se značajno razlikovali od istih parametara u mladih zdravih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

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

Spol, rasa i navika pušenja

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

i zastoju u fizičkom razvoju. U 40-tjednoj studiji na mladim psima kojima se oralno davao risperidon, bilo je zastoja u spolnom sazrijevanju. Na temelju AUC (površina ispod krivulje), nije bilo utjecaja na rast dugih kostiju u pasa pri izlaganju koncentraciji koja je bila 3,6 puta veća od maksimalne humane izloženosti kod adolescenata (1,5 mg/dan). Utjecaj na duge kosti i spolno sazrijevanje bio je primijećen pri koncentraciji koja je bila 15 puta maksimalne humane izloženosti kod adolescenata.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tartaratna kiselina (E334)
Benzoatna kiselina (E210)
Natrijev hidroksid
Voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Rispolept oralna otopina je inkompatibilna s većinom čajeva, uključujući i crni čaj.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika: 3 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Nemojte držati u hladnjaku ili zamrzivaču.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena boca od 100 ml s plastičnim (polipropilen) sigurnosnim zatvaračem za djecu.

Uz bocu se nalazi pipeta s kalibracijskim oznakama u miligramima i mililitrima, pri čemu je najmanji primjenjivi volumen 0,25 ml; a maksimalni mogući volumen pipete je 3 ml. Na pipeti se nalaze kalibracijske oznake svakih 0,25 ml (ekvivalent 0,25 mg oralne otopine) koje idu do 3 ml (ekvivalent 3 mg oralne otopine).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Johnson & Johnson S.E. d.o.o., Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-242934497

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. svibnja 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. studenoga 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. veljače 2026.