

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ PROSPERA

1 mg

2 mg

filmom obložena tableta

risperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Δ PROSPERA 1 mg filmom obložena tableta sadrži 1 mg risperidona.

Δ PROSPERA 2 mg filmom obložena tableta sadrži 2 mg risperidona.

Za popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Prospera 1 mg tablete su bijele, bikonveksne, duguljaste filmom obložene tablete, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Prospera 2 mg tablete su svijetlo narančaste, bikonveksne, duguljaste filmom obložene tablete, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje shizofrenije.

Liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju.

Kratkotrajno liječenje (do 6 sedmica) perzistirajuće agresivnosti u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom koja ne odgovara na nefarmakološku terapiju, a kada postoji rizik od ozljeđivanja sebe i drugih.

Kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 sedmica) perzistirajuće agresivnosti u poremećaju ponašanja kod djece starije od 5 godina i adolescenata s poremećajem ponašanja i smanjenim intelektualnim sposobnostima ili mentalnom retardacijom dijagnosticiranom prema DSM-IV kriterijima, kada težina agresivnog i drugih oblika neprihvatljivog ponašanja zahtijeva farmakološko liječenje. Farmakološko liječenje mora biti sastavni dio sveobuhvatnog programa liječenja, uključujući psihosocijalne i edukativne intervencije. Preporučuje se da risperidon propisuje specijalist dječje neurologije ili dječje i adolescentne psihijatrije, odnosno ljekar s iskustvom u liječenju poremećaja ponašanja u djece i adolescenata.

4.2 Doziranje i način primjene

Shizofrenija

Odrasli

Risperidon se može primjenjivati jednom ili dva puta na dan.

Treba započeti terapiju s 2 mg risperidona na dan. Drugog dana doza se može povećati na 4 mg na dan.

Nakon toga doza se više ne mora mijenjati, odnosno, ukoliko je potrebno, može se dalje prilagođavati.

Uobičajena optimalna doza za većinu bolesnika je 4 do 6 mg na dan. Kod nekih bolesnika potrebna je sporija titracija te niža početna doza i doza održavanja.

Doze više od 10 mg na dan nisu se pokazale djelotvornijim od nižih doza, a mogu uzrokovati povećanu incidencu ekstrapiramidnih simptoma.

Kako neškodljivost doza većih od 16 mg na dan nije ispitana, doze veće od ovih ne treba primjenjivati.

Starije osobe

Preporučuje se da početna doza bude 0,5 mg dva puta na dan. Ova doza može se prilagođavati svakom pojedinom bolesniku uz povećanje doze od po 0,5 mg dva puta na dan do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta na dan.

Djeca

Ne preporučuje se primjena risperidona u djece sa shizofrenijom mlađe od 18 godina zbog nedovoljno podataka o djelotvornosti.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja

Odrasli

Risperidon treba primjenjivati jednom na dan, s početnom dozom od 2 mg. Ukoliko je indicirano, dozu treba povećavati za 1 mg na dan, u razmaku ne manjem od 24 sata. Preporučeni terapijski raspon je između 1 i 6 mg na dan da bi se postigla najpovoljnija razina djelotvornosti i podnošljivosti. Dnevne doze veće od 6 mg nisu ispitane u bolesnika s maničnim epizodama.

Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, potrebno je redovito procjenjivati opravdanost kontinuirane primjene risperidona u bolesnika s maničnim epizodama.

Starije osobe

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

Djeca

Primjena risperidona u djece s bipolarnom manijom mlađe od 18 godina se ne preporučuje zbog nedovoljno podataka o djelotvornosti.

Perzistirajuća agresivnost kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom

Preporučena početna doza je 0,25 mg dva puta na dan. Ova doza se može po potrebi individualno prilagođavati s povećanjima po 0,25 mg dva puta na dan, ne učestalije nego svaki drugi dan, ako je potrebno. Za većinu bolesnika optimalna doza je 0,5 mg dva puta na dan. Neki bolesnici, ipak, mogu imati koristi od doza do 1 mg dva puta na dan.

Risperidon se ne smije primjenjivati duže od 6 sedmica u bolesnika s perzistirajućom agresivnošću u Alzheimerovoj demenciji. Tokom liječenja bolesnika, često i redovito se mora procjenjivati i preispitati potreba za nastavkom liječenja.

Poremećaj ponašanja

Djeca i adolescenti u dobi 5-18 godina

Za osobe s tjelesnom masom >50 kg preporučuje se početna doza od 0,5 mg jednom na dan. Ova se doza može individualno prilagođavati s povećanjima po 0,5 mg jednom na dan, ne učestalije nego svaki drugi dan, ako je potrebno. Za većinu bolesnika optimalna doza je 1 mg jednom na dan. U nekih je bolesnika dovoljno primijeniti dozu od 0,5 mg jednom na dan, dok u drugih može biti potrebno 1,5 mg jednom na dan.

U osoba s tjelesnom masom <50 kg preporučena početna doza je 0,25 mg jednom na dan. Ova doza se po potrebi može individualno prilagođavati s povećanjima po 0,25 mg jednom na dan, ne učestalije nego svaki drugi dan, ako je potrebno. Optimalna doza za većinu bolesnika iznosi 0,5 mg jednom na dan. U nekih je bolesnika dovoljno primijeniti dozu od 0,25 mg jednom na dan, dok u drugih može biti potrebno 0,75 mg jednom na dan.

Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, potrebno je redovito procjenjivati opravdanost kontinuirane primjene risperidona.

Ne preporučuje se primjena risperidona u djece mlađe od 5 godina jer nema iskustva s ovim poremećajem u toj dobnoj skupini.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega imaju smanjenu sposobnost eliminacije aktivne frakcije antipsihotika nego odrasli bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom. Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre imaju povišenu koncentraciju slobodne frakcije risperidona u plazmi.

Bez obzira na indikaciju, u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije potrebno je prepoloviti početnu i kasnije doze, te sporije provoditi titraciju doze. Risperidon se, u ovim skupinama bolesnika, mora primjenjivati uz oprez.

Način primjene

Kroz usta.

Hrana ne utiče na apsorpciju risperidona.

Prestanak liječenja

Kod prestanka liječenja savjetuje se postupno ukidanje lijeka. U vrlo rijetkim slučajevima su nakon naglog ukidanja visokih doza antipsihotika zabilježeni simptomi ustezanja, uključujući mučninu, povraćanje, znojenje i nesanicu (vidjeti dio 4.8). Također mogu ponovno nastupiti psihotični simptomi, a zabilježena je i pojava poremećaja s nevoljnim pokretima (poput akatizije, distonije i diskinezije).

Prelazak sa drugih antipsihotika

Ukoliko je medicinski opravdano, tokom uvođenja risperidona u terapiju, preporučuje se postupno ukidanje prethodne terapije. Također, kada se, uz medicinsku opravdanost, depo-antipsihotici zamjenjuju risperidonom, treba ga početi primjenjivati u vrijeme kada po rasporedu dolazi na red sljedeća injekcija. Potrebu za nastavkom primjene antiparkinsonika povremeno treba preispitati.

4.3 Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na risperidon ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Stariji bolesnici s demencijom

Povećana stopa mortaliteta u starijih osoba s demencijom

U meta analizi koja je uključila 17 kontroliranih ispitivanja s atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, kod starijih bolesnika s demencijom liječenih atipičnim antipsihoticima primijećen je povećani mortalitet u usporedbi s placebom. U placebo-kontroliranim ispitivanjima s peroralnim risperidonom u toj populaciji, incidencija mortaliteta bila je 4,0% u bolesnika liječenih risperidonom, u usporedbi s 3,1% u bolesnika koji su primali placebo. Omjer vjerovatnosti (uz 95%-tni interval pouzdanosti) bio je 1.21 (0.7, 2.1). Srednja dob umrlih bolesnika bila je 86 godina (raspon od 67-100). Podaci iz dvije velike opservacijske studije pokazali su da su starije osobe s demencijom, koje su liječene konvencionalnim antipsihoticima, također izložene malo povećanom riziku od smrti u odnosu na one koji nisu liječeni. Nema dovoljno podataka za čvrstu procjenu veličine rizika, a također nije poznat niti uzrok tog povećanja rizika. Nije jasno u kojoj se mjeri povećanje mortaliteta u spomenutim opservacijskim studijama može pripisati upotrebi antipsihotika odnosno nekim karakteristikama samih bolesnika.

Primjena u kombinaciji s furosemidom

U placebo kontroliranim ispitivanjima primjene risperidona u starijih bolesnika s demencijom zabilježen je veći mortalitet u bolesnika liječenih furosemidom i risperidonom (7,3%; srednja dob 89 godina, raspon od 75-97), u usporedbi s bolesnicima liječenima samo risperidonom (3,1%; srednja dob 84 godine, raspon od 70-96) ili samo furosemidom (4,1%; srednja dob 80 godina, raspon 67-90). Povećanje mortaliteta u bolesnika liječenih furosemidom i risperidonom primijećeno je u dva od četiri klinička ispitivanja. Istovremena primjena risperidona s drugim diureticima (većinom niskodozirani tiazidski diuretici) nije bila povezana sa sličnim nalazima.

Nije identificiran patofiziološki mehanizam koji bi objasnio ovu pojavu, niti je primijećen dosljedan uzorak u uzrocima smrti. Unatoč tome, potreban je oprez te pažljiva procjena rizika i koristi prije odluke o primjeni kombinacije risperidona i furosevida ili zajedničke primjene s ostalim potentnim diureticima. Nije zabilježeno povećanje incidencije mortaliteta u bolesnika koji su istodobno s risperidonom uzimali druge

diuretike. Bez obzira na liječenje, dehidracija je sveobuhvatni rizični faktor smrtnosti i stoga se mora pažljivo izbjegavati u starijih bolesnika s demencijom.

Cerebrovaskularna neželjena djelovanja

Podaci dobiveni iz randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, s nekim atipičnim antipsihoticima, provedenih u starijih bolesnika s demencijom upućuju na to da postoji približno 3 puta veći rizik za cerebrovaskularna neželjena djelovanja tokom primjene nekih atipičnih antipsihotika. Podaci iz šest placebom kontroliranih ispitivanja primjene risperidona kod pretežno starijih bolesnika (>65 godina) s demencijom pokazuju da su se cerebrovaskularna neželjena djelovanja (ozbiljna i neozbiljna, kombinirana) pojavila u 3,3% (33/1009) bolesnika koji su primali risperidon i u 1,2% (8/712) bolesnika koji su primali placebo. Omjer vjerovatnosti (uz 95%-tni interval pouzdanosti) bio je 2,96 (1,34 i 7,50). Mehanizam ovog povećanja rizika nije poznat. Povećanje rizika se ne može isključiti za druge antipsihotike niti za druge skupine bolesnika. Potreban je oprez prilikom primjene risperidona u bolesnika s poznatim faktorima rizika za razvoj moždanog udara.

Rizik od cerebrovaskularnih neželjenih djelovanja je značajno veći u bolesnika s miješanim ili vaskularnim tipom demencije u odnosu na Alzheimerovu demenciju. Stoga se bolesnike koji boluju od drugih tipova demencije, osim Alzheimerove, ne smije liječiti risperidonom.

Ljekarima se savjetuje pažljiva procjena odnosa rizika i koristi primjene risperidona u starijih bolesnika s demencijom, uzimajući u obzir pokazatelje rizika moždanog udara u pojedinog bolesnika. Bolesnike i osobe koje ih njeguju potrebno je upozoriti da odmah obavijeste ljekara o znakovima i simptomima mogućih cerebrovaskularnih neželjenih djelovanja, kao što su iznenadna slabost ili obamrlost lica, ruku ili nogu, problemi s vidom ili govorom. U tom je slučaju potrebno bez odlaganja razmotriti sve mogućnosti liječenja, uključujući i prekid primjene risperidona.

Risperidon se smije primjenjivati samo kratkoročno za liječenje perzistentne agresivnosti kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom, kao dodatak nefarmakološkim mjerama liječenja koje su bile nedjelotvorne ili ograničeno djelotvorne i kada postoji rizik da bolesnici ozljede sebe ili druge. Bolesnike je potrebno redovno pratiti i razmotriti opravdanost nastavka liječenja.

Ortostatska hipotenzija

Uslijed toga što djeluje kao alfa-blokator, risperidon može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, naročito u početnom razdoblju titracije doze. Klinički značajna hipotenzija primijećena je tokom postmarketinškog praćenja lijeka kod istovremene primjene risperidona i antihipertenziva. Potreban je oprez prilikom primjene risperidona u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, poremećaji provodljivosti, dehidracija, hipovolemija ili cerebrovaskularna bolest), a dozu je potrebno postupno titrirati kao što je preporučeno (vidjeti dio 4.2). Ukoliko se pojavi hipotenzija, potrebno je razmotriti smanjenje doze risperidona.

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza bile su prijavljene uz antipsihotike, uključujući i risperidon. Tokom 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 tokom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak uzimanja lijeka risperidon.

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 risperidon, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka.

Tardivna diskinezija / Ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji su antagonisti dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije, koju karakteriziraju ritmički nevoljni pokreti, pretežno jezika i/ili lica. Postoje izvješća da pojava ekstrapiramidnih simptoma predstavlja faktor rizika za razvoj tardivne diskinezije. Ukoliko se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti prekid primjene svih antipsihotičkih lijekova.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju i psihostimulanse (npr. metilfenidat) i risperidon, jer bi se ekstrapiramidni simptomi mogli pojaviti kod prilagođavanja jednog ili oba lijeka. Preporučuje se postepeno ukidanje terapije stimulansima.

Neuroleptički maligni sindrom

Postoje izvješća da se uz primjenu neuroleptika može pojaviti neuroleptički maligni sindrom, obilježen hipertermijom, mišićnom ukočenošću, autonomnom nestabilnošću, promjenama svijesti i povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni znakovi mogu biti mioglobinurija (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega. U ovakvom slučaju potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotičkih lijekova, uključujući i risperidon.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewy tjelešcima

Potrebno je procijeniti odnos rizika i koristi prilikom propisivanja antipsihotika, uključujući i risperidon, bolesnicima s Parkinsonovom bolesti ili demencijom s Lewy tjelešcima. Tokom primjene risperidona može doći do pogoršanja Parkinsonove bolesti. Obje skupine bolesnika imaju povećan rizik za nastanak neuroleptičkog malignog sindroma kao i pojačanu osjetljivost na antipsihotike, zbog čega se isključuju 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

Postoje izvješća da je moguća pojava hiperglikemije, dijabetesa ili pogoršanje već postojećeg dijabetesa tokom liječenja risperidonom. U nekim je slučajevima zabilježeno prethodno povećanje tjelesne mase koje može biti predisponirajući faktor. Udruženost s ketoacidozom zabilježena je vrlo rijetko, a udruženost s dijabetičkom komom rijetko. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama o antipsihoticima. Bolesnike koji uzimaju antipsihotike, uključujući risperidon, potrebno je nadzirati radi pojave simptoma hiperglikemije (polidipsija, poliurija, polifagija, slabost), a bolesnike s dijabetesom pratiti radi pogoršanja kontrole razine glukoze u krvi.

Tjelesna težina

Značajan porast tjelesne težine zabilježen je pri primjeni risperidona. Potrebno je redovito kontrolirati tjelesnu težinu.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je uobičajeni sporedni efekat liječenja sa risperidonom. Evaluacija nivoa prolaktina u plazmi preporučuje se kod pacijenata sa mogućim neželjenim djelovanjem prolaktina (npr. ginekomastija, menstrualni poremećaji, anovulacija, poremećaj plodnosti, smanjeni libido, erektilna disfunkcija i galaktoreja).

Ispitivanja na kulturama tkiva pokazuju da stanični rast u humanim tumorima dojke može biti stimuliran prolaktinom. Iako za sada nije dokazana jasna povezanost s primjenom antipsihotika u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima, potreban je oprez u bolesnika s relevantnim anamnestičkim podacima. Potrebno je oprez prilikom primjene risperidona u bolesnika s već postojećom hiperprolaktinemijom, kao i u bolesnika s tumorima ovisnima o prolaktinu.

Produženje QT intervala

Nakon stavljanja lijeka u promet vrlo rijetko je zabilježeno produženje QT intervala. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se risperidon propisuje bolesnicima s poznatom kardiovaskularnom bolesti, porodičnom anamnezom produženja QT intervala, bradikardijom ili poremećajem elektrolita (hipokalemijom, hipomagnezemijom) jer može povećati rizik od aritmogenih učinaka, kao i kod istovremene primjene lijekova koji produžavaju QT interval.

Napadaji

Risperidon se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s anamnezom napadaja i drugih stanja koja snižavaju prag za napadaje.

Prijapizam

Uslijed blokirajućeg djelovanja na alfa-adrenergičke receptore, pri liječenju risperidonom može nastupiti priapizam.

Regulacija tjelesne temperature

Tokom liječenja antipsihoticima može doći do poremećaja u regulaciji tjelesne temperature. Potreban je oprez prilikom propisivanja risperidona bolesnicima s ostalim stanjima koja mogu dovesti do porasta temperature, kao što su naporna tjelovježba, izlaganje ekstremnoj vrućini, istodobno liječenje lijekovima s antiholinergičkim učinkom, dehidracija.

Antiemetički 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 aktivne 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

Tokom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju i stečene rizične faktore za vensku tromboemboliju, potrebno je identificirati sve moguće rizične faktore prije i za vrijeme liječenja risperidonom te poduzeti odgovarajuće preventivne mjere.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

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

IFIS može povećati rizik za nastanak komplikacija oka tokom i nakon operacije. Prije operativnog zahvata, oftalmolog hirurg 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 propisivanja risperidona djeci i adolescentima s poremećajima ponašanja potrebno je u potpunosti sagledati sve fizičke i socijalne uzroke agresivnog ponašanja, kao što su bol ili neadekvatni zahtjevi okoline.

Potrebno je pažljivo pratiti sedativni učinak risperidona u ovoj populaciji zbog mogućeg posljedičnog uticaja na sposobnost učenja. Promjena vremena primjene risperidona može poboljšati uticaj sedacije na pažnju tokom aktivnosti u djece i adolescenata.

Primjena risperidona povezana je s porastom tjelesne mase i indeksa tjelesne mase. Preporučuju se mjerenje početne vrijdnosti težine prije liječenja i redovni nadzor težine. Promjena visine tokom dugotrajnih kliničkih ispitivanja otvorenog tipa bila je unutar očekivanih granica za dob. Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i rast nije bio odgovarajuće ispitivan.

Zbog mogućih učinaka produžene hiperprolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje u djece i adolescenata, potrebna je redovita klinička procjena endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, tjelesne mase, spolnog sazrijevanja, praćenje menstrualne funkcije te drugih potencijalnih učinaka povezanih s prolaktinom.

Rezultati malog postmarketinškog istraživanja pokazali su da su osobe koje su izložene risperidonu, starosti od 8-16 godina, bile u prosjeku približno 3,0 do 4,8 cm viši od onih koji su primili druge atipične antipsihotične lijekove. Ova studija nije bila adekvatna da bi se utvrdilo da li je izloženost risperidonu imala ikakav uticaj na konačnu visinu odrasle osobe ili je rezultat bio direktni efekat risperidona na rast

kostiju ili efekat osnovne bolesti na rast kostiju ili rezultat bolja kontrola osnovne bolesti uz povećanje linearnog rasta.

Tokom liječenja risperidonom potrebno je redovno pratiti pojavu ekstrapiramidnih simptoma ili drugih poremećaja pokreta.

Za specifične preporuke o doziranju u djece i adolescenata vidjeti dio 4.2.

Pomoćne supstance

PROSPERA filmom obložene tablete sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza/galaktoza malapsorpcijskim sindromom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

PROSPERA filmom obložene tablete 2 mg sadrže boju sunset yellow (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s farmakodinamikom

Lijekovi za koje je poznato da produžavaju QT interval

Kao i kod drugih antipsihotika potreban je oprez prilikom propisivanja risperidona s lijekovima koji produžavaju 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), kao i s lijekovima koji uzrokuju neravnotežu elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija), bradikardiju ili s onima koji inhibiraju jetreni metabolizam risperidona. Ovaj spisak je indikativan, nije iscrpan.

Lijekovi s djelovanjem na centralni nervni sistem (CNS) i alkohol

Risperidon treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na CNS, posebno s alkoholom, opijatima, antihistaminicima i benzodiazepinima, zbog povećanog rizika od sedacije.

Levodopa i agonisti dopamina

Risperidon može djelovati antagonistički levodopi i ostalim agonistima dopaminskih receptora. Ako je takva kombinacija neophodna, osobito u zadnjem stadiju Parkinsonove bolesti, potrebno je propisati najnižu djelotvornu dozu svakog lijeka.

Lijekovi s hipotenzivnim učincima

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je klinički značajna hipotenzija kod istovremene primjene risperidona i antihipertenzivne terapije.

Psihostimulansi

Kombinovana upotreba psihostimulansa (npr. metilfenidata) sa risperidonom može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma nakon promene jednog ili oba tretmana (vidjeti dio 4.4).

Paliperidon

Istodobna primjena oralnog risperidona 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 utiče na apsorpciju risperidona.

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

Snažni CYP2D6 inhibitori

Istovremena primjena risperidona 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 uticati na plazmatske koncentracije risperidona na sličan način. Kada se započinje ili prekida istovremena primjena paroksetina, kinidina ili drugog snažnog CYP2D6 inhibitora, naročito pri višim dozama, liječnik mora ponovno procijeniti doziranje risperidona.

CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori

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

CYP3A4 i/ili P-gp induktori

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

Lijekovi koji se snažno vežu za proteine

Kada se risperidon 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

Interakcije su proučavane samo u populaciji odraslih. Važnost rezultata iz ovih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika nije poznata.

Istovremena primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) s risperidonom u djece i adolescenata nije promijenila farmakokinetiku i djelotvornost risperidona.

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, smanjuje plazmatske koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

Antiholinesteraze:

- 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 bioraspoloživost risperidona, ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Stoga, ova interakcija vjerojatno neće biti od kliničkog značaja.

Antifungici:

- itraconazol, 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 ritonavirom 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 utiče 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 povišiti 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:

- aripirazol, supstrat CYP2D6 i CYP3A4: tablete ili injekcije risperidona nisu uticale na farmakokinetiku zbroja aripirazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripirazola.

Glikozidi digitalisa:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku digoksina.

Litij:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku litija.

Istovremena primjena risperidona i furosemda

- vidjeti dio 4.4., vezano uz povećani mortalitet u starijih bolesnika s demencijom koji istovremeno primaju furosemid.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni risperidona u trudnica.

Iako risperidon nije pokazao teratogeni učinak u ispitivanjima na životinjama, primijećeni su drugi oblici reproduktivne toksičnosti (vidi dio 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Novorođenčad koja su bila izložena antipsihoticima (uključujući risperidon) tokom trećeg trimestra trudnoće imaju rizik od neželjenih djelovanja, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja, koji mogu biti različite težine i trajanja, nakon rođenja. Zabilježeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Posljedično, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati.

Risperidon se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je izrazito neophodno. Ako je potrebno ukidanje lijeka u trudnoći, ono ne smije biti naglo.

Dojenje

U istraživanjima na životinjama pokazalo se da se risperidon i 9-hidroksi-risperidon izlučuju u mlijeko. Također se pokazalo da se risperidon i 9-hidroksi-risperidon izlučuju i u majčino mlijeko. Stoga je potrebno odvagnuti prednost dojenja u odnosu na potencijalni rizik za dojenče.

Plodnost

Kao i drugi lijekovi antagonisti dopaminskih D2 receptora, risperidon podiže razinu prolaktina. Hiperprolaktinemija može dovesti do supresije lučenja hipotalamičkog hormona GnRH, što rezultira smanjenjem lučenja gonadotropina iz hipofize. Smanjujući gonadalnu steroidogenezu, i kod bolesnika i kod muških bolesnika, ovo povratno može inhibirati reproduktivnu funkciju.

Nisu primijećeni značajni efekti u nekliničkim studijama.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Risperidon može imati mali ili umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama zbog mogućih učinaka na nervni sistem i vid (vidjeti dio 4.8). Stoga je bolesnike potrebno savjetovati da ne voze i ne upravljaju mašinama dok se ne utvrdi njihova osobna reakcija na ovaj lijek.

4.8 Neželjena djelovanja

Najčešće zabilježena neželjena djelovanja (s incidencijom >10%) su parkinsonizam, sedacija/somnolencija, glavobolja i nesanica.

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

U tablici su navedena neželjena djelovanja zabilježena u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često (>1/10), često (>1/100 i <1/10), manje često (>1/1000 i <1/100), rijetko (>1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznata učestalost (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, neželjena djelovanja su navedena u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sistem	Učestalost nuspojava					
	vrlo često	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	
						nepoznato

Infekcije i infestacije		pneumonija, bronhitis, infekcije gornjeg dišnog sistema, sinusitis, infekcije mokraćnog sistema, infekcije uha, gripa	infekcije dišnog sistema, cistitis, infekcije oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, lokalizirana infekcija, virusne infekcije, akarodermatitis	infekcije		
Poremećaji krvi i limfnog sistema			neutropenija, snižen broj bijelih krvnih stanica, trombocitopenija, anemija, snižen hematokrit, povišen broj eozinofila	agranulocitoza ^c		
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost	anafilaktička reakcija ^c		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^a		neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu		
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine, povećan apetit, smanjen apetit	dijabetes melitus ^b , hiperglikemija, polidipsija, smanjenje tjelesne težine, anoreksija, povišen holesterol 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 ishrane povezan sa spavanjem, afektivna tupost, anorgazmija		

Poremećaji nervnog sistema	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 pažnje, dizatrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptički maligni sindrom, cerebrovaskularni poremećaji, dijabetička koma, titubacija glave		
Poremećaji oka		zamagljen vid, konjuktivitis	fotofobija, suho oko, pojačana lakrimacija, okularna hiperemija	glaukom, poremećaj kretanja očiju, preokretanje očima, kraste na rubu vjeđa, sindrom meke šarenice (intraoperativno) ^c		
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu			
Srčani poremećaji		tahikardija	fibrilacija atrija, atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produženi QT interval na elektrokardiogramu, bradikardija, abnormalnost u elektrokardiogramu, palpitacije	sinusna aritmija		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine	plućna embolija, venska tromboza		
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja		dispneja, faringolaringealna bol, kašalj, epistaksa, nazalna kongestija	aspiracijska pneumonija, kongestija pluća, kongestija dišnog sistema, kreptacije, piskanje, disfonija, respiratorni poremećaj	sindrom apneje u snu, hiperventilacija		

Poremećaji probavnog sistema		abdominalna bol, nelagoda u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, suhoća usta, zubobolja	inkontinencija stolice, fekaloma, gastroenteritis, disfagija, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija crijeva, oticanje jezika, heilitis	ileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suha koža, promjena boje kože, akne, seboreični dermatitis, poremećaji kože, lezije kože	osip izazvan lijekom, perut	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mišićni spazmi, mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgiya	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, abnormalno držanje, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bolovi u vratu	rabdomioliza		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		urinarna inkontinencija	polakisurija, retencija urina, dizurija			
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				neonatalni sindrom ustezanja lijeka ^c		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoreja, poremećaj menstruacije ^d , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bol u dojkama, nelagoda u dojkama, 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- glutamiltransferaza, 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, izostanka ovulacije, 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 kliničkim ispitivanjima s risperidonom, ali je primijećeno s risperidonom u postmarketinškom okruženju.

^d Ekstrapiramidni poremećaj može se javiti kao: **parkinsonizam** (hipersekrecija slin, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, fenomen "zupčaste ukočenosti", bradikinezija, hipokinezija, izraz lica u obliku maske, mišićna napetost, akinezija, nugalni 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, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus, 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: generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem.

Nuspojave zabilježene s formulacijama paliperidona

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

Srčani poremećaji: Sindrom posturalne ortostatske tahikardije.

Učinci vezani za cijelu skupinu lijekova

Kao i kod drugih antipsihotika, tokom postmarketinškog praćenja risperidona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi produženja QT intervala. Drugi učinci na srce vezani za cijelu skupinu zabilježeni tokom primjene antipsihotika koji produžavaju QT interval uključuju ventrikularnu aritmiju, ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, iznenadnu smrt, srčani arrest i *torsades de pointes*.

Venska tromboembolija

Tokom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze (učestalost nije poznata).

Porast tjelesne mase

Postotak odraslih shizofrenih bolesnika liječenih risperidonom i placebo, koji su dostigli kriterij porasta tjelesne težine $\geq 7\%$ bio je upoređen u 6-8-sedmičnim placebo kontroliranim ispitivanjima pri čemu je pokazana statistički značajna incidencija porasta tjelesne težine kod bolesnika liječenih risperidonom (18%) u odnosu na placebo skupinu (9%). Podaci dobiveni iz placebo kontroliranih trosedmičnih kliničkih ispitivanja kod bolesnika s akutnom manijom, pokazali su da je incidencija porasta tjelesne težine

≥7% na kraju ispitivanja bila slična u skupini s risperidonom (2,5%) i placebo skupini (2,4%), a neznatno viša u skupini s aktivnom kontrolom (3,5%).

U dugotrajnim ispitivanjima provedenima u populaciji djece i adolescenata s poremećajima ponašanja došlo je do porasta tjelesne mase za prosječno 7,3 kg nakon 12 mjeseci primjene lijeka. Očekivani porast tjelesne mase u zdrave djece u dobi od 5-12 godina iznosi 3-5 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 ≥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 se očekuje da su neželjeni efekti u djece slični onima koji su zabilježeni u odraslih osoba.

Sljedeća neželjena djelovanja su zabilježena s učestalošću ≥5% u pedijatrijskih bolesnika (5-17 godina) i s barem dvostruko većom učestalošću od one u kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovale odrasle osobe: somnolencija/sedacija, umor, glavobolja, povećan apetit, povraćanje, infekcije gornjih respiratornih putova, nazalna kongestija, bolovi u abdomenu, omaglica, kašalj, pireksija, tremor, proljev i enureza.

Uticaj dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i rast nije odgovarajuće ispitan (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka, direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena djelovanja lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

U slučaju akutnog predoziranja, treba uzeti u obzir mogućnost da je riječ o predoziranju većim brojem lijekova.

Liječenje

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

Za risperidon 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 antiholinergičke lijekove. Bolesnika treba i strogo ljekarski nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antipsihotici
ATC kod: N05AX08

Mehanizam djelovanja

Risperidon je selektivni monoaminergični antagonist s velikim afinitetom za serotoninergičke 5-HT₂ i dopaminergičke D₂ receptore. Risperidon se također veže na alfa₁-adrenergičke receptore i s manjim afinitetom, za H₁-histaminergičke i alfa₂-adrenergičke receptore. Risperidon nema afinitet prema holinergičkim receptorima. Iako je risperidon potentan D₂-antagonist, uslijed čega se smatra da povoljno djeluje na pozitivne simptome shizofrenije, on u manjoj mjeri utiče na smanjenje motoričke aktivnosti i nastanak katepsije, nego klasični antipsihotici. Zbog uravnoteženog središnjeg antagonizma serotonina i dopamina može se smanjiti vjerovatnost ekstrapiramidnih nuspojava te proširiti terapijsko djelovanje na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Shizofrenija

Djelotvornost risperidona u kratkotrajnom liječenju shizofrenije ustanovljena je u četiri klinička ispitivanja u trajanju od 4-8 sedmica, u koja je uključeno više od 2500 bolesnika koji su ispunili DSM-IV kriterije za shizofreniju. U placebo kontroliranom 6-sedmičnom ispitivanju koje je uključivalo titraciju risperidona u dozama od 10 mg na dan, primijenjeno dva puta dnevno, risperidon se pokazao boljim u odnosu na placebo na temelju ukupnog broja bodova prema BPRS skali (Brief Psychiatric Rating Scale). U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju 8 sedmica s primjenom četiri fiksne doze risperidona (2, 6, 10 i 16 mg na dan, podijeljeno u dvije doze), sve četiri skupine liječene risperidonom bile su bolje od skupine na placebo prema ukupnom zbroju PANSS skali (Positive and negative Syndrome Scale).

U kliničkom ispitivanju s usporedbom doza u trajanju 8 sedmica koje je obuhvaćalo pet nepromjenjivih doza risperidona (1, 4, 8, 12 i 16 mg na dan, primijenjeno dva puta dnevno), skupine liječene s 4, 8 i 16 mg risperidona na dan, imale su bolji rezultat od skupine liječene s 1 mg risperidona prema ukupnom PANSS zbroju. U 4-sedmičnom 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 tokom zadnje 4 sedmice, randomizirani su u skupinu koja je dobivala risperidon 2 do 8 mg/dnevno ili u skupinu koja je primala haloperidol tokom 1 do 2 godine uz praćenje relapsa. Bolesnici koji su primali risperidon doživjeli su značajno duže vrijeme bez relapsa tokom praćenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali haloperidol.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

Djelotvornost monoterapije risperidonom u akutnom liječenju maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I, pokazana je u tri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja monoterapije kod približno 820 bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I, prema DSM-IV kriterijima. U tri ispitivanja, liječenje risperidonom u dozama od 1 do 6 mg na dan (početna doza risperidona 3 mg u dva ispitivanja i 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 - Young Mania Rating Scale), u 3. sedmici, u odnosu na početne vrijednosti. Sekundarni ishodi koji su procjenjivali djelotvornost liječenja bili su konzistentni u odnosu na primarni ishod. Postotak bolesnika sa smanjenjem od 50% u ukupnom YMRS broju bodova od osnovne vrijednosti do ishoda u 3. sedmici bio je značajno veći za risperidon nego za placebo. Jedna od tri studije je uključivala i skupinu s haloperidolom kao i dvostruko slijepu fazu održavanja u trajanju od 9 sedmica. Djelotvornost je bila zadržana tokom cijelog razdoblja održavanja. U ukupnom YMRS pokazalo se kontinuirano poboljšanje koje je u 12. sedmici bilo komparabilno i u skupini koja je primala risperidon i u skupini koja je primala haloperidol.

Djelotvornost risperidona kao dodatnog liječenja akutne manije dokazana je u jednom od dva dvostruko slijepa klinička ispitivanja, u trajanju 3 sedmice, kod približno 300 bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I, prema DSM-IV kriterijima. U jednom ispitivanju u trajanju 3 sedmice, risperidon u dozi od 1 do 6 mg na dan, s početnom dozom 2 mg na dan, kao dodatak litiju ili valproatu, pokazao se superiornim u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom s obzirom na prethodno utvrđeni primarni ishod, tj. promjenu od osnovne vrijednosti u ukupnom broju bodova YMRS skale u 3. sedmici. U drugom ispitivanju u trajanju 3 sedmice risperidon u dozi 1 do 6 mg na dan, s početnom dozom 2 mg na dan, primijenjen u kombinaciji s litijem, valproatom ili karbamazepinom, nije se pokazao superiornim u odnosu na monoterapiju spomenutim lijekovima u smanjenju ukupnog broja bodova YMRS skale. Moguće objašnjenje za neuspjeh ovog ispitivanja bila bi indukcija klirensa risperidona i 9-hidroksi-risperidona djelovanjem karbamazepina koja je dovela do subterapijskih razina risperidona i 9-hidroksi-risperidona. Kada se skupina koja je uzimala karbamazepin isključila iz post-hoc analize, kombinacija risperidona i litija, odnosno valproata, bila je superiorna u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom u smanjenju ukupnog broja bodova YMRS skale.

Perzistirajuća agresivnost u demenciji

Djelotvornost risperidona u liječenju bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (BPSD) koji uključuju poremećaje ponašanja poput agresivnosti, agitiranosti, psihoze, aktivnosti i afektivnih poremećaja dokazana je u tri dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja s 1150 starijih bolesnika s umjerenom ili teškom demencijom. U jednoj studiji korištene su fiksne doze risperidona od 0,5, 1 i 2 mg na dan. Dvije studije s fleksibilnim doziranjem imale su raspon doza risperidona između 0,5 i 4 mg na dan odnosno između 0,5 i 2 mg. Risperidon je pokazao statistički i klinički značajnu učinkovitost u liječenju agresivnosti te slabiju djelotvornost u liječenju agitiranosti i psihoze u starijih bolesnika s demencijom (mjereno BEHAVE-AD ljestvicom *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*) i Cohen-Mansfieldovim popisom simptoma agitiranosti (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory-CMAI*). Terapijski učinak risperidona bio je neovisan o rezultatu ispita MiniMental State Examination (MMSE) te posljedično o težini demencije, o sedativnim svojstvima risperidona, o prisutnosti ili odsutnosti psihoze kao i o tipu demencije-Alzheimerova, vaskularna ili miješana (vidi dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Poremećaji ponašanja

Djelotvornost risperidona u kratkotrajnom liječenju poremećaja ponašanja dokazana je u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na približno 240 bolesnika u dobi od 5 do 12 godina s dijagnozom poremećaja ponašanja i graničnim intelektualnim sposobnostima ili blagom do umjerenom mentalnom retardacijom/poremećajem učenja. U tim je ispitivanjima risperidon u dozama od 0,02-0,06 mg/kg na dan bio superioran u odnosu na placebo s obzirom na prethodno utvrđen primarni ishod, tj. promjenu od osnovne vrijednosti u 6. sedmici u dijelu N-CBRF (Nisonger-Child Behaviour rating Form) skale koji se odnosi na poremećaje ponašanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Risperidon se metabolizira u 9-hidroksi-risperidon koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao risperidon (vidjeti dio *Biotransformacija i eliminacija*).

Apsorpcija

Risperidon se nakon peroralne primjene potpuno apsorbira i postiže maksimalne koncentracije u plazmi nakon 1-2 sata. Apsolutna bioraspoloživost oralno primijenjenog risperidona iznosi 70% (CV=25%). Relativna bioraspoloživost oralno primijenjenog risperidona iz tablete iznosi 94% (CV=10%) u usporedbi s otopinom. Hrana ne utiče na apsorpciju risperidona, stoga se on može primjenjivati neovisno o obroku.

Kod većine bolesnika stanje dinamičke ravnoteže risperidona postiže se nakon 1 dana, a 9-hidroksirisperidona nakon 4-5 dana primjene.

Distribucija

Risperidon se brzo raspodjeljuje. Volumen raspodjele iznosi 1-2 l/kg. U plazmi se veže na albumin i alfa1-kiseli glikoprotein. Vežanje risperidona na proteine plazme iznosi 90%, a 9-hidroksi-risperidona 77%.

Biotransformacija i eliminacija

Najvažniji put metabolizma risperidona je hidroksilacija uz pomoć citohroma CYP2D6 u 9-hidroksi-risperidon koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao risperidon. Risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksi-risperidon predstavljaju aktivnu antipsihotičku frakciju. CYP2D6 je podložan genetskom polimorfizmu. Brzi CYP2D6 metabolizatori brzo pretvaraju risperidon u 9-hidroksi-risperidon, dok ga spori CYP2D6 metabolizatori pretvaraju puno sporije. Iako brzi metabolizatori imaju nižu koncentraciju risperidona, a višu koncentraciju 9-hidroksi-risperidona u odnosu na spore metabolizatore, farmakokinetika risperidona i 9-hidroksi-risperidona (aktivne antipsihotičke frakcije) nakon pojedinačne doze, kao i nakon višekratne primjene, ostaje slična i u brzih i u sporih CYP2D6 metabolizatora.

Drugi put metabolizma risperidona je N-dealkilacija. In vitro ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju na to da risperidon u klinički relevantnoj koncentraciji ne inhibira bitno metabolizam lijekova putem citohrom P450 izoenzima, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. Sedmicu dana nakon primjene, 70% doze se izlučuje urinom, a 14% fecesom. U urinu risperidon i 9-hidroksi-risperidon čine 35-45% primijenjene doze. Ostatak čine inaktivni metaboliti. Nakon oralne primjene u bolesnika s psihozom, risperidon se izlučuje s poluvremenom eliminacije od oko 3 sata. Poluvrijeme eliminacije 9-hidroksi-risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije je 24 sata.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracije risperidona u plazmi proporcionalne su dozi unutar terapijskog raspona doza.

Stariji bolesnici, bolesnici s poremećajem funkcije jetre i bubrega

Ispitivanje s jednokratnim doziranjem u starijih bolesnika pokazalo je u prosjeku 43% višu koncentraciju aktivne antipsihotičke frakcije u plazmi, 38% duže poluvrijeme eliminacije i smanjeni klirens aktivne antipsihotičke frakcije za 30%.

Kod odraslih sa umjerenom bubrežnom bolešću klirens aktivne grupe iznosi ~48% klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba. Kod odraslih sa teškom bubrežnom bolešću klirens aktivnog ostatka bio je ~31% klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba. Poluvrijeme aktivne grupe je bilo 16,7 sati kod mladih odraslih, 24,9 sati kod odraslih sa umjerenom bubrežnom bolešću (ili ~1,5 puta duže kao kod mladih odraslih osoba), a 28,8 sati kod onih sa teškom bubrežnom bolešću (ili ~1,7 puta koliko i kod mladih odraslih). Koncentracije risperidona u plazmi su bile normalne kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, ali je prosječna slobodna frakcija risperidona u plazmi povećana za 37,1%.

Peroralni klirens i poluvrijeme eliminacije risperidona i aktivne grupe kod odraslih sa umjerenim i teškim oštećenjem jetre nisu značajno različiti od parametara kod mladih zdravih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika risperidona, 9-hidroksi-risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije u djece slična je kao u odraslih.

Spol, rasa i pušačke navike

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da spol, rasa ili pušenje nemaju uticaja na farmakokinetiku risperidona ili aktivne antipsihotičke frakcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U istraživanjima (sub)hronične toksičnosti u kojima je primjena lijeka započela u spolno nezrelih štakora i pasa, uočeni su o dozi ovisni učinci na muške i ženske spolne organe i mliječnu žlijezdu. Ti su učinci bili povezani s povišenim razinama prolaktina u serumu uslijed djelovanja risperidona na blokadu D₂ receptora. Osim toga, istraživanja tkivne kulture ukazuju na to da prolaktin može stimulirati rast stanica tumora dojke u čovjeka. Risperidon se nije pokazao teratogenim u štakora i kunića. U reproduktivskim ispitivanjima s risperidonom kod štakora, primijećena su neželjena djelovanja u ponašanju pri parenju te

uz porođajnu težinu i preživljavanje mladunčadi. Intrauterino izlaganje risperidonu u štakora bilo je povezano s kognitivnim deficitima u odrasloj dobi. Primjena drugih antagonista dopamina u skotnih ženki uzrokovala je negativne učinke na učenje i motorički razvoj potomaka.

U toksikološkoj studiji na mladim štakorima uočena je povećana smrtnost mladunaca, kao i njihov usporeni fizički razvoj. U 40-sedmičnoj studiji na mladim psima, uočeno je zakašnjelo spolno sazrijevanje. Na temelju praćenja odnosa doze i koncentracije risperidona u plazmi (AUC), nije bilo uticaja na rast dugih kostiju u pasa kod doza čak 3,6 puta većih od maksimalne humane doze za adolescente (1,5 mg/dan). Učinak na rast dugih kostiju i na spolno sazrijevanje uočen je kod doza koje su 15 puta veće od maksimalnih humanih doza za adolescente.

Risperidon nije pokazao genotoksičnost u setu testova. U ispitivanjima karcinogenosti risperidona pri oralnoj primjeni u štakora i miševa uočen je porast učestalosti adenoma hipofize (miš), adenoma endokrinog tkiva gušterače (štakor) i adenoma mliječne žlijezde (obje vrste). Ti tumori mogu se dovesti u vezu s produženim dopaminskim D₂ antagonizmom i hiperprolaktinemijom. Nije poznat značaj nalaza tih tumora u glodavaca u odnosu na rizik primjene u ljudi. Životinjski modeli *in vitro* i *in vivo* pokazuju da velike doze risperidona mogu uzrokovati produženje QT intervala, što se povezuje s teoretski povećanim rizikom za pojavu *torsades depointes* u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Tabletna jezgra:

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Celuloza, mikrokristalična
Hipromeloza
Natrijev laurilsulfat
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza
Propilenglikol
Boja titanijev dioksid (E171)
Talk
Boja sunset yellow FCF (E110) (2 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok trajanja

3 (tri) godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sastav unutarašnjeg pakovanja (spremnika)

PROSPERA 1 mg i 2 mg filmom obložene tablete: 1 blister (PVC/PE/PVDC/Al) s 20 tableta u kutiji

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Ne postoje posebne upute za rukovanje.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a,
71320 Vogošća
Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a,
71320 Vogošća
Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a,
71320 Vogošća
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Δ PROSPERA 1 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-4759/23 od 07.05.2024. godine
Δ PROSPERA 2 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-4760/23 od 07.05.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.05.2024. godine