

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

Δ ANTARZA film tablete 1 mg
Δ ANTARZA film tablete 2 mg
Δ ANTARZA film tablete 3 mg
Δ ANTARZA film tablete 4 mg
Risperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ANTARZA 1 mg
Svaka film tableta sadrži 1 mg risperidona.
ANTARZA 2 mg
Svaka film tableta sadrži 2 mg risperidona.
ANTARZA 3 mg
Svaka film tableta sadrži 3 mg risperidona.
ANTARZA 4 mg
Svaka film tableta sadrži 4 mg risperidona.
Za popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Antarza film tablete indicirane su za:

- liječenje shizofrenije;
- liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem;
- kratkotrajno liječenje (do 6 sedmica) perzistentne agresije kod pacijenata s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom koji ne odgovaraju na nefarmakološke metode liječenja i kada postoji rizik od samoozljeđivanja ili ozljeđivanja drugih;
- kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 sedmica) perzistentne agresije kod poremećaja u ponašanju u djece od 5 godina i starije, te adolescenata s ispodprosječnim intelektualnim sposobnostima ili mentalnom retardacijom dijagnosticiranom u skladu s DSM-IV kriterijima, u kojih ozbiljnost agresivnog ili drugog oblika poremećaja ponašanja zahtjeva farmakološko liječenje. Farmakološko liječenje treba biti sastavni dio sveobuhvatnog programa liječenja, uključujući psihosocijalne i edukacijske intervencije.

Preporučuje se da liječenje risperidonom propisuje ljekar specijalist dječije neurologije ili dječije i adolescentne psihijatrije ili ljekar s iskustvom u liječenjenju poremećaja ponašanja djece i adolescenata.

4.2. Doziranje i način primjene

Shizofrenija

Odrasli

Antarza film tablete mogu se uzimati jednom ili dva puta dnevno. Bolesnici trebaju započeti terapiju sa 2 mg risperidona dnevno. Drugog dana, doza se može povećati na 4 mg dnevno. Nakon toga, doza se više ne mora mijenjati, a ako je potrebno, može se dalje prilagođavati svakom pojedinom bolesniku. Uobičajena optimalna doza je 4 do 6 mg dnevno. Ipak, kod nekih bolesnika potrebna je sporija titracija te niža početna doza i doza održavanja.

Doze veće od 10 mg dnevno nisu se pokazale djelotvornijim od manjih doza, a mogu uzrokovati povećanu incidenciju ekstrapiramidalnih simptoma. Kako neškodljivost doza većih od 16 mg nije ispitana, doze veće od 16 mg/dan se ne preporučuju.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Djeci i osobama mlađim od 18 godina ne preporučuje se primjena risperidona u liječenju shizofrenije zbog nedostatka podataka o djelotvornosti.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

Odrasli

Antarza tablete treba primjenjivati jednom dnevno s početnom dozom od 2 mg. Ukoliko je indicirano, dozu treba postepeno povećavati za 1 mg dnevno, u razmaku ne manjem od 24 sata. Preporučena dnevna doza je između 1 i 6 mg. Nije poznat učinak dnevnih doza većih od 6 mg u liječenju pacijenata s maničnim epizodama.

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

Starije osobe

Preporučena početna doza iznosi 0,5 mg, dva puta dnevno. Ova doza može se prilagođavati individualno uz povećanja doze od po 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno. Antarza tablete treba koristiti oprezno, u ovoj skupini bolesnika, zbog nedostataka podataka o kliničkom iskustvu.

Pedijatrijska populacija

Djeci i osobama mlađim od 18 godina ne preporučuje se primjena risperidona u liječenju bipolarne manije zbog nedostatka podataka o djelotvornosti.

Perzistentna agresija u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom

Preporučena početna doza iznosi 0,25 mg dva puta dnevno. Ako je potrebno, ta se doza može individualno povećati za 0,25 mg, dva puta dnevno, ali ne češće nego svaki drugi dan. Optimalna doza za većinu bolesnika iznosi 0,5 mg dva puta dnevno. Međutim, u nekih su bolesnika potrebne doze do 1 mg dva puta dnevno. Antarza film tablete ne smiju se primjenjivati duže od 6 sedmica u bolesnika s perzistentnom agresijom koji boluju od Alzheimerove demencije. Tokom liječenja, bolesnike je potrebno često i redovito procjenjivati i preispitati potrebu za nastavkom liječenja.

Poremećaj ponašanja

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 18 godina

Za bolesnike s tjelesnom masom od 50 kg i više, preporučuje se početna doza od 0,5 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, ta se doza može individualno povećavati za 0,5 mg jednom dnevno, ali ne češće nego svaki drugi dan. Optimalna doza za većinu bolesnika je 1 mg jednom dnevno. Međutim, u nekih su bolesnika potrebne doze od 0,5 mg jednom dnevno, dok su u drugih potrebne doze od 1,5 mg jednom dnevno. Za bolesnike tjelesne težine do 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,25 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, ta se doza može individualno povećavati za 0,25 mg jednom dnevno, ali ne češće nego svaki drugi dan.

Optimalna doza za većinu bolesnika je 0,5 mg jednom dnevno. Međutim, u nekih su bolesnika potrebne doze od 0,25 mg jednom dnevno, dok su u drugih potrebne doze od 0,75 mg jednom dnevno. Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, potrebno je redovito procjenjivati opravdanost kontinuirane primjene risperidona. Za liječenje ovog poremećaja u djece mlađe od 5 godina nema dovoljno iskustva, zbog toga se ne preporučuje upotreba Antarza film tableta u navedenoj dobnoj skupini.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcije bubrega i jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega smanjena je sposobnost eliminacije djelatne frakcije antipsihotika u odnosu na odrasle s normalnom funkcijom bubrega..

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre imaju povišenu koncentraciju slobodne frakcije risperidona u plazmi.

Neovisno o indikaciji, u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije potrebno je prepoloviti početnu i kasnije doze, te sporije provoditi titraciju doze. U takvih bolesnika, Antarza film tablete treba primjenjivati s oprezom.

Način primjene

Antarza film tablete namijenjene su za oralnu primjenu. Hrana ne utiče na apsorpciju lijeka. Kod prekida liječenja, preporučuje se postepeno prekinuti primjenu lijeka. Akutni apstinencijski simptomi, uključujući mučninu, povraćanje, znojenje te nesanicu, vrlo rijetko su opisani kod naglog prekida primjene visokih doza antipsihotika (vidi dio 4.8.).

Također se mogu ponovo javiti psihotični simptomi, a zabilježena je i pojava nevoljnih pokreta kao što su akatizija, distonija i diskinezija.

Prekidanje druge antipsihotičke terapije i počinjanje terapije sa risperidonom

Kada kliničko stanje bolesnika dozvoljava, preporučljivo je postepeno prekidanje prethodne antipsihotičke terapije, do početka terapije sa risperidonom. Prebacivanje bolesnika sa depo antipsihotičke terapije na terapiju risperidonom, preporučljivo je početi u terminu kada treba primijeniti sljedeću dozu depo preparata (kada to dozvoljava kliničko stanje bolesnika). Potrebu za kontinuiranom terapijom sa antiparkinsonicima treba periodično evaluirati.

4.3. Kontraindikacije

Antarza film tablete su kontraindikovane kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na risperidon ili bilo koju komponentu lijeka (pogledati dio 6.1.).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Stariji bolesnici s demencijom

Povećana stopa mortaliteta u starijih bolesnika s demencijom

U starijih bolesnika s demencijom, liječenih netipičnim antipsihoticima u meta-analizi koja je uključila 17 kliničkih ispitivanja, bila je povećana stopa smrtnosti u odnosu na one koji su uzimali placebo. U placebo-kontroliranim ispitivanjima stopa smrtnosti pacijenata na risperidonu (4%) je bila veća u odnosu na placebo (3,1%). Omjer izgleda (95% interval pouzdanosti) bio je 1,21 (0,7; 2,1). Srednja dob bolesnika koji su umrli bila je 86 godina (raspon od 67 do 100 godina). Podaci iz dva velika opservacijska ispitivanja pokazuju da nešto povećan rizik od smrtnog ishoda postoji i u starijih bolesnika s demencijom koji su liječeni konvencionalnim antipsihoticima u odnosu na one koji ne primaju terapiju. Podaci na temelju kojih bi se mogla donijeti procjena rizika nisu pouzdani, a uzrok povećanog rizika nije poznat. U kojoj se mjeri povećanje smrtnosti u opservacijskim ispitivanjima može pripisati antipsihotiku, a u kojoj mjeri na neko(a) svojstvo(a) bolesnika, nije jasno.

Istodobna primjena furosemida

U ispitivanjima risperidona uz kontrolu placebom, u starijih bolesnika s demencijom, viša incidencija mortaliteta zabilježena je u bolesnika liječenih furosemidom i risperidonom (7,3%; srednja dob 89 godina, raspon 75-97) nego u bolesnika liječenih samo risperidonom (3,1%; srednja dob 84 godina, raspon 70-96) ili samo furosemidom (4,1%; srednja dob 80 godina, raspon 67-90). Povećani mortalitet u bolesnika liječenih furosemidom i risperidonom zabilježen je u dva od četiri klinička ispitivanja. Istovremena upotreba risperidona s drugim diureticima (uglavnom niskim dozama tiazidnih diuretika) nije bila povezana sa sličnim nalazima. Nisu pronađeni patofiziološki mehanizmi koji bi objasnili ovaj nalaz te nije zabilježena konzistencija u uzrocima smrtnih slučajeva. Međutim, prije donošenja odluke o primjeni treba biti oprezan te razmotriti rizike i prednosti ove kombinacije ili istovremene primjene s drugim potentnim diureticima.

Povećana incidencija mortaliteta nije primijećena među bolesnicima koji su uzimali druge diuretike istovremeno s risperidonom. Bez obzira na liječenje, dehidracija je bila faktor rizika mortalitet te se stoga treba pažljivo izbjegavati u starijih bolesnika s demencijom.

Cerebrovaskularni štetni događaji (CVAE)

U ispitivanjima uz kontrolu placebom u starijih bolesnika s demencijom zabilježena je značajno veća incidencija (skoro trostruko veća) štetnih cerebrovaskularnih događaja, poput moždanog udara (uključujući i smrtne slučajeve) i prolaznog ishemičnog napadaja, u bolesnika liječenih atipičnim

antipsihoticima. Podaci iz šest ispitivanja uz kontrolu placebom, uglavnom u starijih bolesnika (>65 godina) s demencijom, pokazuju da su štetni cerebrovaskularni događaji zabilježeni u 3,3% (33/1009) bolesnika liječenih risperidonom te u 1,2% (8/712) bolesnika koji su primali placebo. Omjer je (95% točnog intervala pouzdanosti) iznosio 2,96 (1,34; 7,50). Nije poznat mehanizam u pozadini ovog povećanog rizika. Povećani se rizik ne može isključiti ni u slučaju drugih antipsihotika ili drugih skupina bolesnika. Risperidon treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s faktorima rizika za moždani udar. Rizik od štetnih cerebrovaskularnih događaja bio je značajno viši u bolesnika s demencijom mješovitog ili vaskularnog tipa, u odnosu na one s Alzheimerovom demencijom. Zbog toga se bolesnike s drugim vrstama demencije ne smije liječiti risperidonom.

Ljekarima se savjetuje da procijene rizike i koristi upotrebe risperidona u starijih bolesnika s demencijom, uzimajući u obzir faktore kojima se prognozira rizik od moždanog udara u pojedinačnih bolesnika.

Bolesnike/njegovatelje treba upozoriti da odmah moraju prijaviti znakove i simptome mogućih štetnih cerebrovaskularnih događaja, kao što su iznenadna slabost ili obamrlost lica, ruku ili nogu te poteškoće s govorom ili vidom. Sve terapijske opcije, uključujući i prekid terapije risperidonom, treba razmotriti bez odgađanja.

Risperidon treba primjenjivati samo kratkoročno za liječenje perzistentne agresije u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom, a u kojih postoji rizik od samoozljeđivanja ili ozljeđivanja drugih ljudi, i to kao dodatak nefarmakološkim metodama koje su nedjelotvorne ili ograničeno djelotvorne. Bolesnike treba redovno pratiti te procijeniti postoji li potreba za nastavkom liječenja.

Ortostatska hipotenzija

Usljed toga što djeluje kao alfa-blokator, risperidon može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, naročito u početnom razdoblju titriranja doze. Klinički značajna hipotenzija je zabilježena u post-marketinškom periodu, kod istovremene primjene risperidona i antihipertenziva. Risperidon treba oprezno davati bolesnicima s poznatom kardiovaskularnom bolesti (zatajenje srca, infarkt miokarda, abnormalnosti provođenja, dehidracija, hipovolemija, cerebrovaskularna bolest), i dozu treba titrirati postupno (vidjeti dio 4.2). Nastupi li hipotenzija, treba razmotriti smanjenje doze.

Leukopenija, neutropenija, i agranulocitoza

Slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze su bili prijavljeni sa antipsihoticima uključujući lijek risperidon. Agranulocitoza je bila prijavljena vrlo rijetko (<1/10.000 pacijenata) tokom postmarketinškog perioda. Pacijente sa istorijom klinički značajnog niskog broja bijelih krvnih ćelija (WBC) ili lijekom izazvane leukopenije/neutropenije treba pratiti tokom prvih nekoliko mjeseci terapije i treba uzeti u razmatranje prekid terapije Antarza film tabletama ako se uoči prvi znak klinički značajnog pada u broju bijelih krvnih ćelija (WBC) u odsustvu drugih uzročnih faktora. Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog groznice ili drugih simptoma i znakova infekcije i liječiti ih bez odlaganja kad nastanu takvi simptomi ili znaci. Pacijenti sa teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila <1 X 10⁹/L) treba da prestanu sa uzimanjem Antarza film tableta a broj bijelih krvnih ćelija (WBC) treba da se prati 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 ekstrapiramidalnih simptoma predstavlja faktor rizika za razvoj tardivne diskinezije. Ukoliko se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, trebalo bi prekinuti primjenu svih antipsihotika.

Neuroleptički maligni sindrom

Pri liječenju neurolepticima bilo je prijava neuroleptičkog malignog sindroma obilježenog hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, poremećajima svijesti i povišenim vrijednostima serumske kreatin fosfokinaze (CPK). Dodatni simptomi uključuju mioglobinuriju (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega. U slučaju pojave toga sindroma sve antipsihotike, uključivši risperidon, treba obustaviti.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Ljekari trebaju procijeniti rizike u odnosu na koristi prilikom propisivanja risperidona bolesnicima s demencijom s Lewyjevim tjelešcima ili Parkinsonovom bolešću. Parkinsonova bolest može se pogoršati tokom primjene risperidona. Povećan rizik od neuroleptičkog malignog sindroma te povećana osjetljivost na antipsihotike mogu se javiti u obje skupine; ti su bolesnici isključeni iz kliničkih

ispitivanja. Znakovi ove pojačane osjetljivosti mogu uključiti konfuziju, tupost i posturalnu nestabilnost s čestim padovima, uz ekstrapiramidalne simptome.

Hiperglikemija i dijabetes mellitus

Hiperglikemija, dijabetes mellitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa bili su zabilježeni tokom liječenja risperidonom. U nekim slučajevima, zabilježeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što bi moglo biti predisponirajući faktor. Udruženost s ketoacidozom zabilježena je vrlo rijetko, a udruženost s dijabetičkom komom rijetko. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, u skladu sa uobičajenim smjernicama kod primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući risperidon, trebalo bi pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes mellitusom trebalo bi redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje tjelesne težine zabilježeno je pri uzimanju risperidona. Tjelesnu težinu je potrebno redovno kontrolisati.

Hiperprolaktinemija

Ispitivanja tkiva ukazuju da prolaktin može stimulirati rast ćelija u tumorima dojke u ljudi. Iako do sada u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima nije dokazana jasna veza s primjenom antipsihotika, preporučuje se oprez u bolesnika s takvom historijom bolesti. Risperidon treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s hiperprolaktinemijom te u onih s mogućim tumorima ovisnima o prolaktinu.

Produženje QT intervala

Produženje QT intervala zabilježeno je vrlo rijetko nakon što je lijek stavljen na tržište. Kao i u slučaju drugih antipsihotika, risperidon treba propisivati s oprezom bolesnicima s poznatim kardiovaskularnim bolestima, produženjem QT intervala u porodičnoj anamnezi, bradikardijom ili poremećajima elektrolita (hipokalijemijom, hipomagnezijemijom), jer sva navedena stanja mogu povećati rizik od aritmogenog učinka. Oprez je potreban i tokom istovremene primjene s lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval.

Konvulzije

Risperidon treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s epileptičkim napadajima u anamnezi ili drugim bolestima koje mogu sniziti prag napadaja.

Prijapizam

Prijapizam se može javiti tokom liječenja risperidonom zbog njegovog alfa-adrenergičkog blokirajućeg učinka.

Regulacija tjelesne temperature

Tokom liječenja antipsihoticima može doći do poremećaja u regulaciji tjelesne temperature. Preporučuje se odgovarajuća pozornost prilikom propisivanja Antarza film tableta bolesnicima u kojih bi u određenim situacijama moglo doći do porasta tjelesne temperature, primjerice tokom napornog vježbanja, izloženosti izrazitoj toploti, istovremene terapije antiholinergicima ili dehidracije.

Antiemetski efekat

Pojava antiemetskog efekta uočena je u pretkliničkim studijama s risperidonom. Ovaj efekt, ako se desi, može prikriti znakove i simptome predoziranja sa određenim lijekovima ili stanja kao što su intestinalna opstrukcija, Rejev sindrom, i tumor na mozgu.

Oštećenje bubrega i jetre

Pacijenti s oštećenjem bubrega imaju manje mogućnosti da eliminiše aktivne antipsihotičke frakcije u odnosu na odrasle s normalnom funkcijom bubrega. Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre imaju povećanu koncentraciju slobodne frakcije risperidona u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Venska tromboembolija

Slučajevi venske tromboembolije zabilježeni su tokom primjene antipsihotika. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za vensku tromboemboliju, sve moguće rizične faktore za pojavu venske tromboembolije treba utvrditi prije i tokom liječenja risperidonom te poduzeti preventivne mjere.

Intraoperativni flopi iris sindrom

Intraoperativni flopi iris sindrom (IFI) uočen je tokom operacije katarakte kod bolesnika liječenih inhibitorima α_1 adrenergičnih receptora, uključujući risperidon (pogledati dio 4.8). IFI može povećati rizik od komplikacija oka za vrijeme i nakon operacije. Za trenutnu ili prethodnu primjenu lijekova sa antagonističkim efektom α_1 adrenergičnih receptora treba upoznati oftalmološkog hirurga prije operacije. Potencijalna korist zaustavljanja terapije sa inhibitorima α_1 adrenergičnih receptora prije operacije katarakte nije uspostavljen i mora se procijeniti rizik od zaustavljanja antipsihotične terapije.

Djeca i adolescenti

Prije propisivanja risperidona djetetu ili adolescentu s poremećajem ponašanja, potrebno je pažljivo procijeniti moguće fizičke ili socijalne uzroke agresivnog ponašanja, kao što su bol ili neprimjereni zahtjevi okoline. U toj populaciji potrebno je pomno pratiti sedativni efekat risperidona, zbog mogućih uticaja na sposobnost učenja. Promjenom vremena primjene risperidona tokom dana može se smanjiti uticaj sedacije na pažnju tokom aktivnosti djece i adolescenata. Risperidon je bio povezan s porastom tjelesne težine i indeksa tjelesne mase (BMI). Promjena visine tokom dugotrajnih kliničkih ispitivanja otvorenog tipa bila je u granicama očekivanja za uzrasnu grupu. Efekat dugotrajnog liječenja risperidonom na polno sazrijevanje i visinu nije dovoljno proučavan.

S obzirom na to da prolongirana hiperprolaktinemija može uticati na rast i polno sazrijevanje kod djece i adolescenata, treba razmotriti redovnu kliničku procjenu endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, težine, praćenje polnog sazrijevanja i menstrualnog ciklusa i drugih mogućih efekata prolaktina.

Rezultati iz male post-marketingške opservacione studije su pokazali da osobe koje su primale risperidon na uzrastu od 8-16 godina bili su u prosjeku oko 3,0-4,8 cm viši od onih koji su dobili druge atipične anti-psihoetične lijekove. Ova studija nije bila dovoljna da se utvrdi dali ekspaniranost na risperidon je imala bilo kakav uticaj na konačnu visinu odraslih, odnosno da li je rezultat bio zbog direktnog uticaja risperidona na rast kostiju ili efekat osnovne bolesti na rast kostiju, ili je bio rezultat bolje kontrole osnovne bolesti sa rezultatom povećanjem linearnog rasta.

Tokom liječenja risperidonom potrebno je redovno provoditi pretrage za prepoznavanje ekstrapiramidalnih simptoma i drugih poremećaja pokreta.

Posebne preporuke o doziranju kod djece i adolescenata navedene su u dijelu 4.2.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Hrana ne utiče na apsorpciju risperidona.

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

Snažni inhibitori CYP2D6

Istovremena upotreba risperidona sa snažnim inhibitorima CYP2D6 može povećati koncentracije risperidona u plazmi, ali manje aktivnu antipsihotičku frakciju. Veće doze snažnog inhibitora CYP2D6 mogu povisiti koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona (npr. paroksetin, pogledajte u nastavku). Očekuje se da i drugi inhibitori CYP 2D6, kao što su kinidin, mogu na sličan način uticati na koncentraciju risperidona u plazmi. Kada se istovremena primjena paroksetina, kinidina, ili nekog drugog snažnog inhibitora CYP2D6, posebno u većim dozama, uvodi ili ukida, ljekar treba ponovno preispitati dozu Antanza film tableta.

Inhibitori CYP3A4 i/ili P-gp

Istovremena primjena risperidona sa snažnim inhibitorima CYP3A4 i/ili P-gp može značajno povisiti koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona u plazmi. Kada se istovremeno uvodi ili ukida itrakonazol ili drugi snažni inhibitor CYP3A4 i/ili P-gp, ljekar treba ponovno preispitati dozu Antanza film tableta.

Induktori CYP3A4 i/ili P-gp

Istovremena primjena risperidona sa snažnim induktorima CYP3A4 i/ili P-gp može smanjiti koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona u plazmi. Kada se istovremeno uvodi ili ukida karbamazepin ili drugi snažni induktor CYP3A4 i/ili P-gp, ljekar treba ponovno preispitati dozu Antarza film tableta. Induktori CYP3A4 pokazuju svoj efekat u vremenski-zavisnom načinu, i može trajati najmanje 2 sedmice do postizanje maksimalnog efekta nakon uvođenja. Nasuprot tome, pri ukidanju, CYP3A4 indukcija može trajati najmanje 2 sedmice do opadanja efekta.

Lijekovi koji se visoko vezuju za proteine

Kada se risperidon primjenjuje zajedno sa lijekovima koji se izuzetno visoko vezuju za proteina plazme, ne postoji klinički relevantno premještanje bilo kog lijeka iz proteina plazme. Kada se koriste istovremeno, potrebno je konsultovati odgovarajuće etikete zbog informacija u vezi metabolizma i moguću potrebu prilagođavanja doze.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su obavljene samo kod odraslih. Relevantnost rezultata iz ovih studija kod pedijatrijskih pacijenata je nepoznat. Kombinovana primjena psihostimulanasa (npr metilfenidat) sa risperidonom kod djece i adolescenata nije promijenila farmakokinetiku i efikasnosti risperidona.

Primjeri

Primjeri lijekova koji potencijalno imaju ili koji su pokazali da nemaju interakcije sa risperidonom su navedeni u nastavku:

Uticaj drugih lijekova na farmakokinetiku risperidona

Antibakterijski lijekovi

- Eritromicin, umjereni inhibitor CYP3A4 and inhibitor P-gp, ne mijenja farmakokinetiku risperidona i njegove aktivne antipsihotičke frakcije.
- Rifampicin, snažan induktor CYP3A4 i induktor P-gp, smanjuje koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona u plazmi.

Antiholinesteraze:

- donepezil i galantamin, oba CYP2D6 i CYP3A4 supstrati, ne pokazuju značajan klinički efekat na farmakokinetiku risperidona i njegovu aktivnu antipsihotičku frakciju.

Antiepileptici:

- Karbamazepin, snažan induktor CYP3A4 i induktor P-gp, pokazalo se da karbamazepin smanjuje plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičkim efektom. Slični efekti se mogu primijetiti i tokom istovremene primjene risperidona i npr. fenitoina i fenobarbitala koji takođe indukuju jetreni enzim CYP 3A4 i P-glikoprotein.
- Topiramamat skromno smanjuje bioraspoloživost risperidona, ali ne i aktivne antipsihotičke frakcije risperidona. Zbog toga ova interakcija je malo vjerovatno da će biti od kliničkog značaja.

Antimikotici:

- Itrakonazol, snažan inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, u dozi od 200 mg/dan povećava koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije za oko 70%, sa dozama risperidona od 2 do 8 mg/dan.
- Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, u dozi od 200 mg/dan povećava koncentracije risperidona u plazmi i smanjuje koncentracije 9-hidroksirisperidona u plazmi.

Antipsihotici:

- Fenotiazini mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i aktivnu antipsihotičku frakciju.

Antivirusni lijekovi:

- Inhibitori proteaze: ne postoje formalne podatke studija; however, međutim, budući da ritonavir je snažan inhibitor CYP3A4 i slab inhibitor CYP2D6, ritonavir i ritonavir-pojačan inhibitori proteaze potencijalno podižu koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona.

Beta blokatori:

- neki beta-blokatori mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i aktivnu antipsihotičku frakciju.

Blokatori kalcijumovih kanala:

- Verapamil, umjereni inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, povećava koncentraciju risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije risperidone u plazmi.

Gastrointestinalni lijekovi:

- antagonisti H₂-receptora: Cimetidin i ranitidin, oba slabi inhibitori CYP2D6 i CYP3A4, povećavaju bioraspoloživost risperidona, ali samo granično onu za aktivnu antipsihotičku frakciju.

SSRIs i triciklični antidepresivi:

- Fluoksetin, snažan inhibitor CYP2D6, povećava koncentraciju risperidona u plazmi, ali manje antipsihotičku aktivnu frakciju.
- Paroksetin, snažan inhibitor CYP2D6, povećava koncentraciju risperidona u plazmi, ali u dozama do 20 mg/dan, ali manje antipsihotičku aktivnu frakciju. Međutim, veće doze paroksetina mogu podići koncentracije aktivnog antipsihotik frakcije risperidona.
- Triciklični antidepresivi mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i aktivnu antipsihotičku frakciju. Amitriptilin ne utiče na farmakokinetiku risperidona i njegove aktivne antipsihotičke frakcije.
- Sertralin, slab inhibitor CYP2D6, i fluvoksamin, slab inhibitor CYP3A4, u dozama do 100 mg/dan povezani sa klinički značajnim promjenama u koncentraciji antipsihotičku aktivnu frakciju risperidona. Međutim, doze veće od 100 mg/dan sertralina ili fluvoksamina mogu podići koncentracije antipsihotičku aktivnu frakciju risperidona.

Uticaj risperidona na farmakokinetiku drugih lijekova

Antiepileptici:

- Risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku valproata od topiramata.

Antipsihotici:

- Aripiprazol, a CYP2D6 i CYP3A4 supstrat: risperidon tablete ili injekcije nisu uticali na farmakokinetiku ukupno aripiprazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- Risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku digoksina.

Litijum:

- Risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku litijuma.

Istovremena primjena risperidona sa furosemidom

- pogledati dio 4.4 u vezi povećana smrtnost kod starijih bolesnika s demencijom koji istovremeno primaju furosemid.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka u vezi sa primjenom risperidona kod trudnica. U ispitivanjima na životinjama risperidon nije pokazao teratogeno dejstvo, ali su uočene druge vrste reproduktivne toksičnosti (pogledati dio 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Kod novorođenčadi čije su majke tokom trećeg tromjesečja trudnoće uzimale antipsihotike (uključujući risperidon), postoji rizik od pojave neželjenih dejstava koja uključuju ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja, koji mogu varirati prema stepenu težine i trajanju, nakon rođenja. Prijavljene su: agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Stoga je potrebno novorođenčad pažljivo pratiti. Zbog toga se Antarza film tableta u trudnoći ne trebaju primjenjivati, osim ako je to neophodno. Ako je tokom trudnoće potrebno ukidanje lijeka, to se ne smije učiniti naglo.

Dojenje

U istraživanjima na životinjama uočeno je da se risperidon i 9-hidroksirisperidon izlučuju u mlijeko ispitivanih životinja. Takođe je uočeno da se risperidon i 9-hidroksirisperidon u malim količinama izlučuju i u humano mlijeko. Nema podataka o neželjenim dejstvima kod dojene djece. Zbog toga treba procijeniti da li potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za dijete.

Plodnost

Kao i kod drugih lijekova koji su antagonisti dopamin D2 receptora, lijek risperidon povećava koncentracije prolaktina. Hiperprolaktinemija može suprimirati hipotalamički GnRH, što dovodi do redukcije sekrecije gonadotropina hipofize. Zbog toga se mogu ugroziti reproduktivne funkcije pogoršavajući steroidni genuz gonada I kod ženskih i kod muških pacijenata. U ne-kliničkim studijama nisu uočeni relevantni efekti.

4.7. Upravljanje vozilima i mašinama

Δ Trigonika, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (pažnja prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)

Risperidon može imati blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima zbog potencijalnog učinka na središnji živčani sustav i vid (vidjeti dio 4.8). Stoga, bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima sve dok nisu upoznati s individualnom osjetljivošću na lijek.

4.8. Neželjena djelovanja

Najčešće prijavljivana neželjena djelovanja (s incidencijom $\geq 10\%$) su: parkinsonizam, sedacija/somnolencija, glavobolja i nesanic. Neželjena djelovanja koja se javljaju povezano dozama obuhvataju parkinsonizam i akatizija. U nastavku su sva neželjena djelovanja objavljena u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim iskustva sa risperidonom. Neželjena djelovanja koja su data u nastavku kategorizovana su prema učestalosti i prema organskim sistemima. Učestalost neželjenih dejstava definisana je kao: vrlo često (≥ 10), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) manje često ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($> 1/10.000$). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena djelovanja su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti

Infekcije i infestacije

Često: pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta, infekcija uva, influenza

Manje često: infekcija respiratornog sistema, cistitis, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, lokalizovana infekcija, virusna infekcija, akarodermatitis.

Rijetko: hronični otitis media

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Manje često: neutropenija, smanjen broj leukocita, trombocitopenija, anemija, snižene vrijednosti hemoglobina, povećan broj eozinofila

Rijetko: agranulocitoza^C

Poremećaji imunološkog sistema

Manje često: preosjetljivost

Rijetko: anafilaktička reakcija^C

Endokrini poremećaji

Često: hiperprolaktinemija^a

Rijetko: neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povećanje tjelesne težine, povećan apetit, smanjen apetit.

Manje često: dijabetes melitus^D, hiperglikemija, polidipsija, smanjenje težine, anoreksija, povišen nivo holesterola u krvi

Rijetko: intoksikacija vodom^C, hipoglikemija, hiper- insulinemija^C, povišen nivo triglicerida u krvi

Vrlo rijetko: dijabetička ketoacidoza

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo često: nesanic^d

Često: anksioznost, agitacija, poremećaj spavanja

Manje često: stanje konfuzije, manija, smanjenje libida, nervoza, ravnodušnost

Rijetko: anorgazmija, emocionalna tupost.

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: sedacija / somnolencija, parkinsonizam^d, glavobolja

Često: akatizija^d, distonija^d, vrtoglavica, diskinezija^d, tremor

Manje često: tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, smanjen nivo svijesti, konvulzije^d, sinkopa, poremećaji pokreta, poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, posturalna omaglica, poremećaj pažnje, dizartrija, disguzija, hipoestezija, parestezije.

Rijetko: maligni neuroleptički sindrom, cerebrovaskularni poremećaji, dijabetička koma, titubacija (tremor) glave

Poremećaji oka

Često: zamućen vid, konjunktivitis

Manje često: fotofobija, suvoća oka, pojačano suzenje, hiperemija oka

Rijetko: glaukom, poremećaj pokreta oka, prevrtanje očima, iscjedak iz oka, floppy iris sindrom (intraoperativno)^c

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: bol u uhu, tinitus

Srčani poremećaji

Često: tahikardija

Manje često: atrijalna fibrilacija, atrioventrikularni blok, poremećaj sprovodljivosti srca, produženje QT intervala u elektrokardiogramu, bradikardija, druge abnormalnosti elektrokardiograma, palpitacije

Rijetko: sinus aritmija

Vaskularni poremećaji

Često: hipertenzija

Manje često: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, iznenadno crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Rijetko: plućna embolija, venska tromboza

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: dispneja, faringolaringealna bol, kašalj, epistaksa, nazalna kongestija

Manje često: aspiracijska pneumonija, plućna kongestija, kongestija disajnog sistema, kreptacije, zviždanje pri disanju, disfonija, poremećaji disanja

Rijetko: sindrom apneje u snu, hiperventilacija

Gastrointestinalni poremećaji

Često: bol u abdomenu, nelagoda u želucu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proliv, dispepsija, suha usta, zubobolja

Manje često: inkontinencija stolice, fekalom, gastroenteritis, disfagija, flatulencija

Rijetko: pankreatitis, ntestinalna opstrukcija, otečen jezik, heilitis

Manje rijetko: ileus

Poremećaj kože i potkožnog tkiva

Često: osip, eritem

Manje često: urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, egzema, suvoća kože, promjena boje kože, akne, seborični dermatitis, kožni poremećaji, kožne lezije

Rijetko: osip povezan lijekom, perut

Vrlo rijetko: angioedema

Poremećaj mišićno koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: mišićne spazmi, mišićno-koštana bol, bol u leđima, asrtralgija

Manje često: povišena kreatin fosfokinaza u krvi, nepravilno držanje tijela, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bol u vratu

Rijetko: rabdomioliza

Poremećaj bubrega i urinarnog sistema

Često: urinarna inkontinencija

Manje često: polakizurija, urinarna retencija, disurija

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

Rijetko: neonatalni apstinencijalni sindrom^C

Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki

Manje često: erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoreja, poremećaj menstrualnog ciklusa^d, ginekomastija, galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u grudima, nelagodnost u grudima, vaginalni iscjedak

Rijetko: prijavizam^C, kašnjenje menstruacije, nadutost grudi, povećanje grudi, iscjedak iz grudi

Opšti poremećaji i reakcija na mjestu primjene

Često: edem^d, pireksija, bol u prsima, astenija, umor, bol

Manje često: edem lica, drhtavica, povišena tjelesna temperatura, poremećaj hoda, žeđ, osjećaj nelagode u prsima, slabost, loše osjećanje, nelagodnost

Rijetko: hipotermija, snižena tjelesna temperatura, osjećaj hladnoće u perifernim dijelovima tijela, apstinencijalni sindrom, induracija^C

Hepatobilijarni poremećaj

Manje često: povišene transaminaze, povišena gama- glutamiltransferaza, povišene vrijednosti hepatalnih enzima

Rijetko: žutica

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Često: padanje

Manje često: proceduralne boli

^aHiperprolaktinemija može u nekim slučajevima dovesti do ginekomastije, poremećaja menstrualnog ciklusa, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, poremećaj fertiliteta, smanjeni libido, erektilne disfunkcije.

^bU placebom kontrolisanim ispitivanjima dijabetes melitus prijavljen je kod 0,18% ispitanika liječenih risperidonom, u poređenju sa 0,11% u placebo grupi. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja iznosila je 0,43% kod svih ispitanika liječenih risperidonom.

^cZabelježene u postmarketinškim iskustvom risperiodona.

^dEkstrapiramidalni poremećaj može se javiti kao: parkinsonizam (hipersekreција pljuvačke, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, „fenomen zupčanika“, bradikinezija, hipokinezija, izraz lica poput maske, mišićna napetost, akinezija, nuhalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam, te poremećaj glabelarnog refleksa, tremor u mirovanju parkinsonskog tipa), akatizija (akatizija, nemir, hiperkinezija, te sindrom nemirnih nogu), tremor, diskinezija (diskinezija, mišićni trzaji, horeoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija.

Distonija uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogirne krize, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus, spazam jezika, te trismus. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidalnog porijekla. **Insomnija** uključuje: inicijalnu insomniju, središnju insomniju; **Konvulzije** uključuju: konvulzije tipa Grand mal; **Menstrualni poremećaj** uključuje: iregularne menstruacije, oligomenoreju; **Edemi** uključuju: generalizovani edem, periferni edem, elastični edem.

Neželjeni efekti zabeleženi sa formulacijama paliperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, dakle, profil neželjenih reakcija ovih jedinjenja (uključujući oralnih i injekcionih formulacija) su relevantni jedan drugomu. Pored navedenih neželjenih reakcija, sljedeće neželjene reakcije su zabilježene uz upotrebu proizvoda paliperidona i mogu se očekivati da se pojave sa primjenom risperidona.

Srčani poremećaji: sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Neželjena djelovanja karakteristična za klasu

Kao i kod drugih antipsihotika, tokom postmarketinškog praćenja risperidona prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi produženja QT intervala. Drugi efekti na srce povezani sa dejstvima grupe antipsihotika koji su doveli do produženja QT intervala uključivali su ventrikularnu aritmiju, ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, iznenadnu smrt, srčani zastoj i aritmiju tipa *torsades de pointes*.

Venska tromboembolija

Za vrijeme liječenja antipsihoticima prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze, nepoznate učestalosti.

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine upoređivano je u placebo kontrolisanim ispitivanjima koja su trajala šest do osam sedmica kod dijela bolesnika sa šizofrenijom i onih koji su dobijali placebo, te zadovoljavali kriterijum porasta tjelesne težine $\geq 7\%$. Incidencija porasta tjelesne težine bila je statistički značajno veća kod bolesnika liječenih risperidonom (18%) u odnosu na placebo grupi (9%). Podaci dobijeni iz placebo kontrolisanih trosedmičnih kliničkih ispitivanja kod bolesnika sa akutnom manijom, pokazali su da je incidencija porasta tjelesne težine $\geq 7\%$ na kraju ispitivanja bila slična u grupi s risperidonom (2,5%) i placebo grupi (2,4%), a neznatno veća u kontrolnoj grupi koja je dobijala neki aktivni poredbeni lijek (3,5%). U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima u populaciji djece i adolescenata s poremećajem ponašanja, prosječni porast tjelesne težine iznosio je 7,3 kg nakon 12-mjesečnog liječenja. Očekivani porast tjelesne težine kod djece uzrasta od 5 do 12 godina iznosi 3 kg do 5 kg godišnje. U uzrasnoj grupi od 12 do 16 godina ovaj porast iznosi 3 kg do 5 kg godišnje za djevojčice, a približno 5 kg godišnje za dječake.

Dotatne informacije o neželjenim dejstvima u posebnim populacijskim grupama

U nastavku su navedena neželjena djelovanja za koja je zabilježeno da se javljaju s većom učestalošću kod starijih bolesnika s demencijom ili kod pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odraslu populaciju.

Stariji bolesnici s demencijom

Učestalost tranzitorne ishemijske atake i cerebrovaskularnih događaja, prijavljenih u kliničkim ispitivanjima, iznosila je 1,4%, odnosno 1,5% kod starijih bolesnika s demencijom. Takođe, kod starijih bolesnika s demencijom zabilježena su sljedeća neželjena djelovanja čija je učestalost $\geq 5\%$ i barem dvostruko veća od učestalosti kod ostalih odraslih bolesnika: infekcija urinarnog trakta, periferni edem, letargija i kašalj.

Pedijatrijska populacija

Generalno, tip neželjenih reakcija kod djece očekuje se da će biti slična onima viđenim kod odraslih. Sljedeća neželjena djelovanja prijavljena su sa učestalošću $\geq 5\%$ kod pedijatrijskih bolesnika (uzrasta od 5 do 17 godina) i s barem dvostruko većom učestalošću nego kod odraslih bolesnika tokom kliničkih ispitivanja: somnolencija/sedacija, umor, glavobolja, povećan apetit, povraćanje, infekcije gornjih dišnih puteva, nazalna kongestija, bol u abdomenu, omaglica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza.

Efekat dugotrajne terapije risperidona na seksualno sazrijevanje i visinu nije adekvatno istraženo (pogledati dio 4.4, "Pedijatrijska populacija")

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije 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 koristi/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 više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Generalno, prijavljeni znaci i simptomi predoziranja su rezultat pretjeranog unosa lijekova poznatog farmakološkog efekta. Oni uključuju pospanost i sedaciju, tahikardiju i hipotenziju, i ekstrapiramidalne simptome. U slučajevima predoziranja prijavljeni su i produženje QT intervala i konvulzije. Aritmija tipa *torsade de pointes* bila je prijavljena u vezi sa istovremenim predoziranjem risperidonom i paroksetinom. U slučaju akutnog predoziranja, treba razmotriti mogućnost da je riječ o predoziranju većim brojem lijekova.

Liječenje

Treba uspostaviti i održati prohodnost disajnih puteva i osigurati adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju. Treba razmotriti i ispiranje želuca (poslije intubacije, ako je pacijent u nesvjesnom stanju) i primjenu medicinskog uglja sa laksativom, ali samo ako je od ingestije lijeka prošlo manje od jednog sata. Odmah treba početi s praćenjem kardiovaskularne funkcije, uključujući i stalno elektrokardiografsko praćenje, da bi se otkrile moguće aritmije. Ne postoji specifični antidot za risperidon. Neophodno je provesti odgovarajuće mjere zaštite. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba tretirati odgovarajućim mjerama, kao što je terapija intravenskim tečnostima i/ili simpatomimetičkim agensima. U slučaju težih ekstrapiramidalnih simptoma, trebalo bi primijeniti antiholinergike. Trebalo bi nastaviti sa neposrednim medicinskim praćenjem, sve dok se pacijent ne oporavi.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: ostali antipsihotici

Anatomsko-terapeutsko-hemijska klasifikacija (ATC): N05AX08

Mehanizam djelovanja Risperidon je selektivni monoaminički antagonist jedinstvenih svojstava. Posjeduje veliki afinitet za serotonergičke 5-HT₂ i dopaminergičke D₂ receptore. Risperidon se također veže za alfa₁-adrenergičke receptore i s nešto manjim afinitetom za H₁-histaminergičke i alfa₂-adrenergičke receptore. Risperidon nema afiniteta za kolinergičke receptore. Iako je snažan D₂ antagonist, što povoljno djeluje na pozitivne simptome šizofrenije, risperidon uzrokuje slabiju depresiju motoričke aktivnosti i indukciju katepsije nego klasični antipsihotici. Uravnoteženo središnje antagonističko djelovanje na serotonin i dopamin može smanjiti vjerojatnost pojave ekstrapiramidnih nuspojava i proširiti terapijski učinak na negativne i afektivne simptome šizofrenije.

Farmakodinamički efekti

Klinička efikasnost

Šizofrenija

Efikasnost risperidona u kratkotrajnom liječenju šizofrenije utvrđena je u četiri klinička ispitivanja, u trajanju od četiri do osam sedmica, kojima je obuhvaćeno više od 2.500 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterijume za šizofreniju. U šestosedmičnom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo titraciju doze risperidona do 10 mg/dan podijeljeno u dvije doze, risperidon se pokazao boljim u odnosu na placebo prema ukupnom broju bodova na BPRS ljestvici ocjenjivanja (engl. *Brief Psychiatric Rating Scale*). U placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju u trajanju od osam sedmica koje je uključivalo primjenu četiri nepromjenjive doze risperidona (2 mg/dan, 6 mg/dan, 10 mg/dan i 16 mg/dan podijeljeno u dvije doze), sve četiri doze risperidona pokazale su se boljima u odnosu na placebo prema ukupnom zbiru bodova na PANSS (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) ljestvici za procjenu efekta na pozitivne i negativne simptome šizofrenije. U osmosedmičnom kliničkom ispitivanju u kojem je uspoređivano pet nepromjenjivih doza risperidona (1 mg/dan, 4 mg/dan, 8 mg/dan, 12 mg/dan i 16 mg/dan, podijeljeno u dvije doze), grupe liječene s 4 mg, 8 mg i 16 mg risperidona dnevno imale su bolji rezultat od grupe liječene s 1 mg risperidona prema ukupnom PANSS zbiru bodova. U četvorosedmičnom placebo kontroliranom uporednom kliničkom ispitivanju u kojem su uspoređivane dvije nepromjenjive doze risperidona (4 mg/dan i 8 mg/dan, primijenjeno jednom dnevno), obje doze risperidona pokazale su se boljima u odnosu na placebo u nekoliko parametara PANSS ljestvice, uključujući ukupni broj bodova, te mjeru odgovora (> 20% -no smanjenje zbira bodova na PANSS ljestvici). U dugotrajnijem ispitivanju, odrasli

ambulantno liječeni bolesnici koji su zadovoljavali DSM-IV kriterijum za šizofreniju i koji su bili klinički stabilni najmanje četiri sedmice uz primjenu nekog antipsihotika, randomizirani su u dvije grupe, jedna koja je dobivala risperidon 2 mg/dan do 8 mg/dan i druga koja je dobijala haloperidol, te posmatrani u periodu od godinu dana do dvije godine u cilju praćenja relapsusa. U grupi koja je bila liječena risperidonom vrijeme do pojave relapsusa bilo je značajno duže nego u grupi liječenoj haloperidolom.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

Efikasnost monoterapije risperidonom u akutnom liječenju maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I pokazana je u tri dvostruko slijepa, placebom kontrolisana klinička ispitivanja monoterapije kojima je obuhvaćeno približno 820 bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I prema kriterijuma DSM-IV klasifikacije. U ta tri ispitivanja, liječenje risperidonom u dozi od 1 mg/dan do 6 mg/dan (početna doza od 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 zbira bodova prema YMRS ljestvici ocjenjivanja (engl. Young Mania Rating Scale) u trećoj sedmici u odnosu na početne vrijednosti. Rezultati procjenjivanja efikasnosti s obzirom na sekundarne parametre za procjenu uspjeha liječenja bili su u skladu sa onima za primarni ishod. Postotak bolesnika kod kojih je nakon tri sedmice liječenja zabilježeno smanjenje ukupnog broja bodova na YMRS ljestvici za $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti bio je značajno veći u grupi koja je dobijala risperidon nego u grupi koja je dobijala placebo. Jedno od ta tri klinička ispitivanja uključivalo je grupu koja je bila liječena haloperidolom, kao i devetosedmičnu dvostruko slijepu fazu održavanja. Efikasnost je bila održana tokom cijelog perioda održavanja. Promjene YMRS zbira bodova u odnosu na početne vrijednosti pokazale su kontinuirano poboljšanje i bile su usporedive za risperidon i haloperidol u dvanaestoj sedmici.

Efikasnost risperidona kao dodatne terapije uz stabilizatore raspoloženja u liječenju akutne manije potvrđena je u jednom od dva dvostruko slijepa klinička ispitivanja u trajanju od tri sedmice kojima je obuhvaćeno 300 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterijume za dijagnozu bipolarnog poremećaja tipa I. U prvom trosedmičnom ispitivanju, risperidon primijenjen u dozi od 1 mg/dan do 6 mg/dan, sa početnom dozom od 2 mg dnevno, kao dodatak litijumu ili valproatu pokazao je bolji rezultat od monoterapije valproatom ili litijumom u prethodno definisanom primarnom ishodu, tj. promjeni ukupnog broja bodova na YMRS ljestvici u trećoj sedmici u odnosu na početne vrijednosti. U drugom trosedmičnom ispitivanju, risperidon u dozi od 1 mg/dan do 6 mg/dan, sa početnom dozom od 2 mg, kao dodatak litijumu, valproatu ili karbamazepinu nije pokazao bolji rezultat od monoterapije litijumom, valproatom ili karbamazepinom u sniženju ukupnog YMRS zbira bodova. Moguće objašnjenje lošijeg rezultata u ovom ispitivanju je pojačani klirens risperidona i 9- hidroksirisperidona zbog djelovanja karbamazepina, s posljedičnim sniženjem koncentracije risperidona i 9- hidroksirisperidona na supterapijske vrijednosti. Kada je karbamazepinska grupa isključena u *post hoc* analizi, risperidon je u kombinaciji sa litijumom ili valproatom pokazao bolji rezultat od monoterapije litijumom ili valproatom u smanjenju ukupnog broja bodova na YMRS ljestvici.

Perzistirajuća agresivnost u demenciji

Efikasnost risperidona u liječenju bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (BPSD), koji uključuju poremećaje ponašanja, kao što su: agresivnost, agitacija, psihoze, pretjerana aktivnost i afektivni poremećaji, prikazana je u tri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja kojima je obuhvaćeno 1.150 starijih bolesnika sa umjerenom do teškom demencijom. Jedno ispitivanje uključilo je nepromjenljive doze risperidona od 0,5 mg/dan, 1 mg/dan i 2 mg/dan. Dva klinička ispitivanja s promjenjivom dozom uključivala su grupe liječene risperidonom u rasponima od 0,5 mg/dan do 4 mg/dan, te 0,5 mg/dan do 2 mg/dan. Risperidon je pokazao statistički značajnu i klinički važnu efikasnost u liječenju agresivnosti i manje konzistentnu u liječenju agitacije i psihoze kod starijih bolesnika s demencijom prema BEHAVE-AD ljestvici ocjenjivanja (engl. *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*) i CMAI (engl. *Cohen-Mansfield Agitation Inventory*). Terapijski efekat risperidona bio je nezavisan od MMSE (engl. Mini Mental State Examination) zbiru brojeva (i posljedično od težine demencije), sedativnog efekta risperidona, prisustva ili odsustva psihoze, te od vrste demencije: Alchajmerove, vaskularne ili kombinovane (pogledati dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Poremećaj ponašanja

Efikasnost risperidona u kratkotrajnom liječenju poremećaja ponašanja pokazana je u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolisana klinička ispitivanja kojima je obuhvaćeno približno 240 bolesnika

uzrasta od pet do 12 godina s dijagnostikovanim disruptivnim poremećajem ponašanja (DBP) prema DSM-IV kriterijumima, te graničnim intelektualnim sposobnostima ili blagom do umjerenom mentalnom retardacijom/poremećajem učenja. U tim ispitivanjima, risperidon se u dozi od 0,02 mg/kg/dan do 0,06 mg/kg/dan pokazao značajno boljim od placeba u primarnom ishodu prethodno definisanim kao promjena zbira bodova u odnosu na početne vrijednosti u šestoj sedmici za parametar „poremećaj ponašanja“ prema N-CBRF (Nisonger Child Behaviour Rating Form) ljestvici ocjenjivanja.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Risperidon se metabolizuje u 9-hidroksirisperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon (pogledati dio *Biotransformacija i eliminacija*).

Apsorpcija

Risperidon se potpuno apsorbuje poslije oralne primjene, dostižući maksimalnu koncentraciju u plazmi za jednog do dva sata. Apsolutna oralna bioraspoloživost risperidona iznosi 70% (CV = 25%). Relativna oralna bioraspoloživost risperidona iz tablete iznosi 94% (CV = 10%) u poređenju sa otopinom. Hrana ne utiče na resorpciju risperidona iz želuca, stoga se može uzimati nezavisno od unosa hrane. Kod većine bolesnika stanje dinamičke ravnoteže risperidona postiže se unutar jednog dana, a stanje dinamičke ravnoteže 9-hidroksirisperidona unutar četiri do pet dana od primjene.

Distribucija

Distribucija risperidona je brza i potpuna. Volumen distribucije je 1 L/kg do 2 L/kg. U plazmi, risperidon se pretežno vezuje za albumin i alfa1-kiseli glukoprotein (AGP). Risperidon se vezuje za proteine plazme 90%, a 9-hidroksirisperidon više od 77%.

Biotransformacija i eliminacija

Risperidon se metabolizuje pomoću izoenzima citohroma CYP 2D6 u 9-hidroksirisperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksirisperidon čine aktivnu frakciju sa antipsihotičkim efektom. CYP 2D6 podložan je genetskom polimorfizmu. Brzi CYP 2D6 metabolizatori brzo pretvaraju risperidon u 9-hidroksirisperidon, dok ga slabi metabolizatori pretvaraju znatno sporije. Uprkos tome što brzi metabolizatori imaju manju koncentraciju risperidona i veću 9-hidroksirisperidona od slabih metabolizatora, farmakokinetika kombinacije risperidona i 9-hidroksirisperidona (tj. aktivne frakcije s antipsihotičkim dejstvom), nakon jedne i ponovljenih doza slična je i kod jakih i kod 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 koji se metabolizuju putem citokrom P450 izoenzima, uključujući CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5. Približno 70% oralno primijenjene doze eliminiše se putem bubrega tokom jedne sedmice, a 14% putem fecesa. Oko 35% do 45% uzete doze izlučuje se putem urina kao risperidon i 9-hidroksirisperidon, a ostatak su neaktivni metaboliti. Nakon oralne primjene kod psihotičnih bolesnika, poluvrijeme eliminacije risperidona je oko tri sata, a 9-hidroksirisperidona 24 sata.

Linearnost

Prilikom primjene doza koje su unutar terapijskog raspona, koncentracije risperidona u plazmi srazmjerne su dozi.

Stariji bolesnici, bolesnici sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje jedne doze risperidona nakon oralne primjene pokazalo je da je kod starijih bolesnika koncentracija aktivne antipsihotičke frakcije u plazmi viša u prosjeku za 43%, poluvrijeme eliminacije duže za 38%, a klirens aktivne antipsihotičke frakcije manji za 30%. Kod odraslih osoba sa umjerenom bolesti bubrega klirens aktivne mješavine je ~48% od klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba. Kod odraslih sa teškom bolesti bubrega klirens aktivne mješavine je ~31% od klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba. Poluživot aktivne mješavine je bila 16,7 h kod mladih odraslih osoba, 24,9 h kod odraslih osoba sa umjerenom bolesti bubrega (ili ~1,5 puta kao kod mladih odraslih osoba), te 28,8 h kod onih sa teškom bolesti bubrega (ili ~ 1,7 puta kao kod mladih odraslih osoba). Koncentracije risperidona u plazmi su bili normalni kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, ali prosječna slobodna frakcija risperidona u plazmi je povećana za 37,1%. Oralni klirens i poluživot eliminacije risperidona i aktivne mješavine kod odraslih sa umjerenim i teškim oštećenjem jetre nisu bili znatno drugačiji od onih parametara kod mladih zdravih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika risperidona, 9-hidroksirisperidona i aktivnih metabolita kod djece je slična kao kod odraslih.

Pol, rasa i pušenje

Analiza farmakokinetike u različitim populacijama pokazala je da pol, rasa ili pušenje ne utiču na farmakokinetiku risperidona ili aktivnu antipsihotičku frakciju.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima (sup)hronične toksičnosti, u kojima je primjena risperidona započeta kod polno nezrelih pacova i pasa, uočeni su o dozi zavisni efekti na reproduktivne organe mužjaka i ženki, te na mliječne žlijezde. Ovi su efekti bili povezani sa povišenom koncentracijom prolaktina u serumu, što je posljedica blokirajućeg efekta risperidona na D₂ dopaminske receptore. Osim toga, ispitivanja na tkivnim kulturama upućuju na to da bi prolaktin mogao stimulirati rast ćelija tumora dojke kod čovjeka. Risperidon nije bio teratogen za pacove i zečeve. U reprodukcijским ispitivanjima s risperidonom na pacovima, primijećena su neželjena djelovanja koja se odnose na ponašanje pri parenju odraslih životinja, te na porodnu težinu i preživljavanje mladunčadi. Kod štakora, intrauterina izloženost risperidonu bila je povezana s kognitivnim deficitima u odrasloj dobi. Drugi dopaminski antagonisti, primijenjeni kod skotnih životinja, prouzročili su negativan efekat na učenje i razvoj motorike mladunčadi. U ispitivanju toksičnosti na mladim pacovima kojima se davao oralni risperidon, primijećena je povećana smrtnost mladunčadi i zastoj u fizičkom razvoju. U 40-sedmičnoj studiji na mladim psima kojima se oralno davao risperidon, uočeno je zakasnjelo polno sazrijevanje. Na osnovu AUC-a (površine ispod krivulje), nije bilo uticaja na rast dugih kostiju kod pasa pri izlaganju koncentraciji koja je bila 3,6 puta veća od maksimalne humane izloženosti kod adolescenata (1,5 mg/dan). Uticaj na duge kosti i polno sazrijevanje bio je primijećen pri koncentraciji koja je bila 15 puta veća od maksimalne humane izloženosti kod adolescenata.

U nizu testova risperidon nije pokazao genotoksičnost. U ispitivanjima kancerogenosti nakon oralne primjene risperidona kod pacova i miševa, primijećeno je povećanje adenoma hipofize (kod miševa), endokrinog adenoma pankreasa (kod pacova) i adenoma mliječnih žlijezda (kod obje vrste životinja). Ovi tumori mogu biti povezani sa produženim dopaminskim D₂- antagonizmom i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih nalaza kod glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja na laboratorijskim životinjama pokazala su da visoke doze risperidona mogu uzrokovati produženje QT intervala, što je bilo povezano sa teoretski povećanim rizikom od pojave aritmije tipa *torsade de pointes* kod bolesnika.

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Laktoza monohidrat,
- Mikrokristalna celuloza,
- Preželatinizirani škrob,
- Kroskarmeloza natrij,
- Koloidni silicij dioksid,
- Natrijum lauril sulfat,
- Magnezijum stearat
- Povidon
- Purificirana voda

Film

- Opadry II white (ANTARZA 1 mg)
- Opadry II orange (ANTARZA 2 mg i 3 mg)
- Opadry II green (ANTARZA 4 mg)
- Purificirana voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

ANTARZA film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 20 (2 x 10) film tableta (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, svijetlo bijele film tablete) od 1 mg risperidona u blister pakovanju.
Kartonska kutija lijeka sa 20 (2 x 10) film tableta (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, svijetlo narandžaste film tablete) od 2 mg risperidona u blister pakovanju.
Kartonska kutija lijeka sa 20 (2 x 10) film tableta (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, svijetlo narandžaste film tablete) od 3 mg risperidona u blister pakovanju.
Kartonska kutija lijeka sa 20 (2 x 10) film tableta (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, svijetlo zelene film tablete) od 4 mg risperidona u blister pakovanju.
Kartonska kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, svijetlo bijele film tablete) od 1 mg risperidona u blister pakovanju.
Kartonska kutija lijeka sa 30 film (3 x 10) film tableta (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, svijetlo narandžaste film tablete) od 2 mg risperidona u blister pakovanju.
Kartonska kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, svijetlo narandžaste film tablete) od 3 mg risperidona u blister pakovanju.
Kartonska kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, svijetlo zelene film tablete) od 4 mg risperidona u blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Način i mjesto izdavanja

- Lijek se izdaje uz ljebarski recept u apoteci

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

ANTARZA 20x1 mg:04-07.3-2-5185/15 od 24.02.2017.

ANTARZA 30x1 mg:04-07.3-2-5186/15 od 24.02.2017.

ANTARZA 20x2 mg:04-07.3-2-5187/15 od 24.02.2017.

ANTARZA 30x2 mg:04-07.3-2-5188/15 od 24.02.2017.

ANTARZA 20x3 mg:04-07.3-2-5189/15 od 24.02.2017.

ANTARZA 30x3 mg:04-07.3-2-5190/15 od 24.02.2017.

ANTARZA 20x4 mg:04-07.3-2-5191/15 od 24.02.2017.

ANTARZA 30x4 mg:04-07.3-2-5192/15 od 24.02.2017.

9. Datum posljednje revizije teksta
Februar , 2017.