

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RISPAXOL 2 mg apvalkotās tabletes

RISPAXOL 4 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 2 mg vai 4 mg risperidona (*Risperidonum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 2 mg apvalkotā tablete satur 0,106 mg krāsvielas saulrieta dzeltenais FCF (E 110).

Katra 2 mg apvalkotā tablete satur 145 mg laktozes.

Katra 4 mg apvalkotā tablete satur 290 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

RISPAXOL 2 mg apvalkotās tabletes: apaļas abpusēji izliektas apvalkotas tabletes oranžā krāsā ar dalījuma līniju vienā pusē. Lauzuma vietā redzams balts kodols.

Tabletes var sadalīt 2 vienādās devās.

RISPAXOL 4 mg apvalkotās tabletes: apaļas abpusēji izliektas apvalkotas tabletes zaļā krāsā ar 2 dalījuma līnijām vienā pusē. Lauzuma vietā redzams balts kodols.

Tabletes var sadalīt 4 vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

RISPAXOL ir indicēts:

- šizofrēnijas ārstēšanai;
- vidēji smagu vai smagu mānijas epizožu, kas saistītas ar bipolāriem traucējumiem, ārstēšanai;
- pastāvīgas agresivitātes īslaicīgai ārstēšanai (līdz 6 nedēļām) pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Alcheimera demenci, kuriem nav atbildes reakcijas uz nemedikamentozu ārstēšanu, un, ja pastāv sevis vai citu apdraudēšanas risks;
- uzvedības traucējumu ar pastāvīgu agresiju īslaicīgai simptomātiskai ārstēšanai (līdz 6 nedēļām) bērniem no 5 gadu vecuma un pusaudžiem, kuriem intelektuālās spējas ir vājākas par vidējo vai ir psihiska aizture un diagnoze uzstādīta pēc DSM-IV kritērijiem un kuriem agresīvas vai cita veida destruktīvas izturēšanās ārstēšanai

nepieciešama farmakoloģiska terapija. Medikamentožajai ārstēšanai jābūt plašākas ārstēšanas programmas daļai, kas ietver arī psihosociālo un izglītojošo korekciju. Risperidona nozīmēšanu ieteicams veikt bērnu neiroloģijas un bērnu un pusaudžu psihiatrijas speciālistam vai ārstam, kurš labi pārzina uzvedības traucējumu ārstēšanu bērniem un pusaudžiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

- *Šizofrēnija*

RISPAXOL var lietot vienu vai divas reizes dienā.

Pacientiem jāsāk ar 2 mg risperidona dienā. Otrajā dienā devu var palielināt līdz 4 mg. Pēc tam devu var saglabāt nemainītu vai individuāli pielāgot, ja nepieciešams. Lielākajai daļai pacientu atbilstošā dienas deva ir no 4 līdz 6 mg. Dažiem pacientiem var būt piemērota lēnāka titrēšanas fāze un mazāka sākuma un balstdeva.

Par 10 mg lielākām dienas devām nav pierādīta labāka iedarbība nekā mazākām devām, un tās biežāk var izraisīt ekstrapiramidālus simptomus. Par 16 mg lielāku dienas devu lietošanas drošums nav noskaidrots, tāpēc tās nav ieteicamas.

Gados vecāki cilvēki

Ieteicamā sākuma deva ir 0,5 mg divas reizes dienā. Šo devu var individuāli pielāgot, palielinot par 0,5 mg divas reizes dienā līdz 1-2 mg divas reizes dienā.

- *Mānijas epizodes bipolāru traucējumu gadījumā*

RISPAXOL jālieto vienu reizi dienā, sākot ar 2 mg risperidona. Ja indicēts, deva jāpielāgo ar vismaz 24 stundu starplaikiem par 1 mg dienā. Var lietot dažādas risperidona devas pa 1-6 mg dienā, lai optimizētu efektivitāti un panesību katram pacientam. Par 6 mg lielākas risperidona dienas devas nav pētītas pacientiem ar mānijas epizodēm.

Tāpat kā jebkuras simptomātiskas terapijas gadījumā, nepārtraukti jāvērtē un jāpamato RISPAXOL lietošanas turpināšana.

Gados vecāki cilvēki

Ieteicamā sākuma deva ir 0,5 mg divas reizes dienā. Šo devu var individuāli pielāgot, pakāpeniski palielinot par 0,5 mg divas reizes dienā līdz 1-2 mg divas reizes dienā. Tā kā klīniskā pieredze par gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota, jāievēro piesardzība.

- *Pastāvīga agresivitāte pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Alcheimera demenci*

Ieteicamā sākuma deva ir 0,25 mg divas reizes dienā. Šo devu var individuāli pielāgot pa 0,25 mg divas reizes dienā ne biežāk kā katru otro dienu, ja nepieciešams. Optimālā deva lielākajai daļai pacientu ir 0,5 mg divas reizes dienā. Tomēr dažiem pacientiem var būt noderīgas devas līdz 1 mg divas reizes dienā.

RISPAXOL nedrīkst lietot ilgāk par 6 nedēļām pacientiem ar pastāvīgu agresivitāti Alcheimera demences gadījumā. Ārstēšanas laikā pacientus bieži un regulāri jāizmeklē un atkārtoti jāvērtē lietošanas turpināšanas nepieciešamība.

Pediatriskā populācija

Risperidons nav ieteicams lietošanai šizofrēnijas un bipolāras mānijas gadījumā bērniem līdz 18 gadu vecumam efektivitātes un drošības datu trūkuma dēļ.

- *Uzvedības traucējumi*

Bērni un pusaudži no 5 līdz 18 gadu vecumam

Bērniem, kuru svars ir ≥ 50 kg, ieteicamā sākuma deva ir 0,5 mg reizi dienā. Šo devu var individuāli pielāgot pa 0,5 mg reizi dienā ne biežāk kā katru otro dienu, ja nepieciešams. Optimālā deva lielākajai daļai pacientu ir 1 mg reizi dienā. Tomēr dažiem pacientiem var būt noderīgas devas 0,5 mg reizi dienā, bet citiem var būt nepieciešami 1,5 mg reizi dienā. Bērniem, kuru svars ir < 50 kg, ieteicamā sākuma deva ir 0,25 mg reizi dienā. Šo devu var individuāli pielāgot pa 0,25 mg reizi dienā ne biežāk kā katru otro dienu, ja nepieciešams. Optimālā deva lielākajai daļai pacientu ir 0,5 mg reizi dienā. Tomēr dažiem pacientiem var būt noderīgas devas 0,25 mg reizi dienā, bet citiem var būt nepieciešami 0,75 mg reizi dienā. Tāpat kā jebkuras simptomātiskas terapijas gadījumā, nepārtraukti jāvērtē un jāpamato RISPAXOL lietošanas turpināšana.

RISPAXOL nav ieteicams lietošanai par 5 gadiem jaunākiem bērniem, jo nav pieredzes par lietošanu bērniem, kuri ir jaunāki par 5 gadiem un kuriem ir uzvedības traucējumi.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir mazāka spēja izvadīt aktīvo antipsihotisko frakciju nekā pieaugušajiem ar normālu nieru darbību.

Pacientiem ar traucētu aknu darbību ir paaugstināta brīvās risperidona frakcijas koncentrācija plazmā.

Neatkarīgi no indikācijas, pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem sākuma deva un turpmākās devas ir jāsamazina uz pusi, un devas pielāgošana jāveic lēnāk.

RISPAXOL šo grupu pacientiem jālieto uzmanīgi.

Lietošanas veids

RISPAXOL paredzēts iekšķīgai lietošanai. Ēdiens neietekmē RISPAXOL uzsūkšanos.

Lietošanas pārtraukšana

Lietošanu ieteicams pārtraukt pakāpeniski. Ļoti reti pēc pēkšņas lielu devu antipsihotisku zāļu lietošanas pārtraukšanas novēroti akūti lietošanas pārtraukšanas simptomi, arī slikta dūša, vemšana, svīšana un bezmiegs (skat. 4.8 apakšpunktā). Psihotiski simptomi var rasties arī atkārtoti, un ir ziņots par patvaļīgu kustību (piemēram, akatīzijas, distonijas un diskīnēzijas) rašanos.

Pāreja no citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem

Klīniski pamatotos gadījumos ieteicams pakāpeniski pārtraukt iepriekšējo terapiju, vienlaikus sākot ārstēšanu ar RISPAXOL. Ja tas ir klīniski nepieciešams, mainot terapiju pacientam no depo antipsihotiskajiem preparātiem, RISPAXOL terapija jāuzsāk nākamās plānotās injekcijas brīdī. Periodiski jāpārskata nepieciešamība turpināt jau lietotās zāles pret Parkinsona slimību.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāGados vecāki pacienti ar demenci*Kopējā mirstība*

Gados vecākiem pacientiem ar demenci, kuri tiek ārstēti ar atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, 17 kontrolētu pētījumu par atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, arī risperidonu, metaanalīzē bija lielāka mirstība nekā placebo grupā. Placebo kontrolētos pētījumos ar iekšķīgi lietotu risperidonu šajā pacientu grupā mirstība ar risperidonu ārstētiem pacientiem bija 4,0 %, salīdzinot ar 3,1 % ar placebo ārstētiem pacientiem. Krusteniskā attiecība (95 % precīzs ticamības intervāls) bija 1,21 (0,7, 2,1). Vidējais vecums (robežās) pacientiem, kuri nomira, bija 86 gadi (robežās no 67 līdz 100).

Divu lielu novērojumu dati liecināja, ka gados vecākiem cilvēkiem ar demenci, kas ārstēta ar konvencionālām antipsihotiskām zālēm, ir arī nedaudz palielināts nāves risks, salīdzinot ar neārstētiem cilvēkiem. Nav pietiekami daudz datu, lai precīzi novērtētu riska lielumu, un riska palielināšanās cēlonis nav zināms. Nav skaidrs, kādā mērā palielinātu mirstību novērojumus var attiecināt uz antipsihotiskām zālēm, un kādā – uz pacientu īpašībām.

Vienlaicīga furosemīda lietošana

Risperidona placebo kontrolētos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci, kuri ārstēti ar furosemīdu un risperidonu, tika novērots lielāks mirstības biežums (7,3 %; vidējais vecums 89 gadi, robežas 75-97), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti tikai ar risperidonu (3,1 %; vidējais vecums 84 gadi, robežas 70-96) vai tikai ar furosemīdu (4,1 %; vidējais vecums 80 gadi, robežas 67-90). Mirstības palielināšanās pacientiem, kuri ārstēti ar furosemīdu un risperidonu, novērota divos no četriem klīniskajiem pētījumiem. Risperidona vienlaicīga lietošana ar citiem diurētiskiem līdzekļiem (galvenokārt mazu devu tiazīdu grupas diurētisku līdzekļu) nebija saistīta ar līdzīgām atradēm.

Nav atklāts nekāds patofizioloģisks mehānisms, kas izskaidrotu šo atradi, nav novērots arī nekāds noteikts pastāvīgi nemainīgs nāves cēlonis. Tomēr, pirms pieņemt lēmumu par lietošanu, jāievēro piesardzība un jānovērtē šīs kombinācijas vai vienlaicīgas lietošanas kopā ar citu spēcīgu diurētisko līdzekli radītais risks un ieguvumi. Pacientiem, kuri vienlaikus ar risperidonu lietoja citus diurētiskos līdzekļus, mirstības sastopamība nepalielinājās. Neatkarīgi no ārstēšanas dehidratācija ir vispārējs mirstības riska faktors, tāpēc no tā gados vecākiem pacientiem ar demenci ir rūpīgi jāizvairās.

Cerebrovaskulāras blakusparādības (CVBP)

Placebo kontrolētos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci bija nozīmīgi lielāka (apmēram 3 reizes lielāka) CVBP, piemēram, insulta (arī nāves gadījumu) un tranzitoras išēmiskas lēkmes, sastopamība pacientiem, kuri tika ārstēti ar risperidonu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (vidējais vecums 85 gadi; robežas no 73 līdz 97). Sešu placebo kontrolētu pētījumu, galvenokārt gados vecākiem pacientiem (> 65 g. v.) ar demenci, apkopotie dati parādīja, ka CVBP (būtiskas un nebūtiskas, kombinētas) radās 3,3 % (33/1009) pacientu, kas tika ārstēti ar risperidonu, un 1,2 % (8/712) pacientu, kas tika ārstēti ar placebo. Krusteniskā attiecība (95 % precīzs ticamības intervāls) bija 2,96 (1,34, 7,50). Palielināta riska rašanās mehānisms nav noskaidrots. Palielinātu risku nevar izslēgt ar citiem antipsihotiskiem līdzekļiem vai citās pacientu grupās. RISPAXOL jālieto piesardzīgi pacientiem ar insulta rašanās riska faktoriem.

CVBP risks nozīmīgi lielāks bija pacientiem ar jauktu vai vaskulāra tipa demenci, salīdzinot ar Alzheimeru demenci. Tādēļ pacientus, kuriem nav Alzheimeru, bet gan cita veida demence, nedrīkst ārstēt ar risperidonu.

Ārstiem ieteicams novērtēt RISPAXOL lietošanas risku un ieguvumus gados vecākiem pacientiem ar demenci, ņemot vērā insulta riska faktorus katram pacientam. Pacienti/kopēji jābrīdina nekavējoties ziņot par iespējamās CVBP pazīmēm un simptomiem, piemēram, pēkšņu vājumu vai sejas, roku vai kāju nejutību, kā arī par runas vai redzes traucējumiem. Neatliekami jāapsver visas ārstēšanas iespējas, tostarp arī risperidona lietošanas pārtraukšana.

RISPAXOL pastāvīgas agresivitātes ārstēšanai pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Alzheimeru demenci jālieto īslaicīgi tikai papildus nemedikamentozai ārstēšanai, kura bijusi daļēji efektīva vai nav bijusi efektīva, un kad pastāv sevis vai citu apdraudējuma risks.

Pacienti regulāri jānovērtē un atkārtoti jāizvērtē zāļu lietošanas turpināšanas nepieciešamība.

Ortostatiskā hipotensija

Risperidona alfa blokējošās darbības dēļ iespējama (ortostatiska) hipotensija, īpaši sākotnējā devas titrēšanas periodā. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērota klīniski nozīmīga hipotensija, vienlaikus lietojot risperidonu un antihipertensīvu terapiju. RISPAXOL uzmanīgi jālieto pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu, vadīšanas traucējumiem, dehidratāciju, hipovolēmiju vai cerebrovaskulāru slimību). Deva pakāpeniski jātitrē kā ieteikts (skat. 4.2 apakšpunktā). Ja rodas hipotensija, jāapsver devas samazināšana.

Tardīvā diskinēzija/ekstrapiramidāli simptomi (TD/EPS)

Konstatēts, ka zāles ar dopamīna receptoru antagonistu īpašībām var izraisīt tardīvo diskinēziju, kurai raksturīgas ritmiskas patvaļīgas kustības, pārsvarā mēles un/vai sejas kustības. Ekstrapiramidālu simptomu rašanās ir tardīvās diskinēzijas riska faktors. Ja parādās tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver visu antipsihotisko līdzekļu lietošanas pārtraukšana.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (NMS)

Antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā ziņots par ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma rašanos, kas izpaužas ar hipertermiju, muskuļu rigiditāti, autonomo labilitāti, mainītu apziņas stāvokli un paaugstinātu kreatīnosfokināzes līmeni serumā. Papildu pazīmes var būt mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Šādā gadījumā jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī RISPAXOL, lietošana.

Parkinsona slimība un demence ar Levī ķermenīšiem

Nozīmējot antipsihotiskos līdzekļus, arī RISPAXOL, pacientiem ar Parkinsona slimību vai demenci ar Levī ķermenīšiem (DLB), ārstam jāizvērtē risks un ieguvumi. Parkinsona slimība var paasināties, lietojot risperidonu. Abu grupu pacientiem var būt palielināts ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma risks, kā arī paaugstināta jutība pret antipsihotiskajiem līdzekļiem; šie pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Šīs paaugstinātās jutības izpausmes papildus ekstrapiramidāliem simptomiem var būt apjukums, notrulināšanās, posturāla nestabilitāte ar biežiem kritieniem.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Risperidona terapijas laikā ziņots par hiperglikēmiju, cukura diabētu un jau esoša cukura diabēta paasinājumu. Dažos gadījumos pirms ārstēšanas ziņots par ķermeņa masas palielināšanos, kas var būt predisponējošs faktors. Ļoti reti un reti diabētiskas komas gadījumā ziņots par ketoacidozi. Cukura diabēta slimniekiem un pacientiem ar cukura diabēta riska faktoriem ieteicama atbilstoša klīniskā uzraudzība saskaņā ar izmantojamām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Jākontrolē, vai pacientiem, kuri tiek ārstēti ar jebkādu atipisku antipsihotisku līdzekli, arī RISPAXOL, nerodas hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), bet pacientus ar cukura diabētu regulāri jāpārbauda, lai novērotu, vai nepasliktinās glikozes līmeņa kontrole.

Ķermeņa masas palielināšanās

Lietojo RISPAXOL, ziņots par nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Regulāri jāveic ķermeņa masas pārbaudes.

Hiperprolaktinēmija

Audu kultūras pētījumi liecina, ka prolaktīns cilvēkam var veicināt šūnu augšanu krūts audzējos. Lai gan klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos nav pierādīta skaidra saistība ar antipsihotisku zāļu lietošanu, ieteicama piesardzība pacientiem ar atbilstošu anamnēzi. RISPAXOL jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem iepriekš bijusi hiperprolaktinēmija, un pacientiem ar iespējamu prolaktinātkarīgu audzēju.

QT intervāla pagarināšanās

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā par QT intervāla pagarināšanos ziņots ļoti reti. Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, jāievēro piesardzība, nozīmējot risperidonu pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību, QT intervāla pagarināšanos ģimenes anamnēzē, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem (hipokaliēmiju, hipomagniēmiju), jo tas var

palielināt aritmogēnās iedarbības risku, ja vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kuras pagarina QT intervālu.

Krampji

RISPAXOL uzmanīgi jālieto pacientiem ar krampjiem vai citiem traucējumiem anamnēzē, kas var pazemināt krampju sliekšni.

Priapisms

Priapisms ārstēšanas laikā ar RISPAXOL var rasties tā alfa adrenergiskās blokādes dēļ.

Venozas trombembolijas (VTE) risks

Saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu saņemti ziņojumi par venozas trombembolijas (VTE) gadījumiem. Pacientiem, kurus ārstē ar antipsihotiskiem līdzekļiem, bieži mēdz būt iegūtie VTE riska faktori. Tāpēc pirms ārstēšanas sākšanas ar RISPAXOL un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiski pasākumi.

Ķermeņa temperatūras regulācija

Antipsihotiskajiem līdzekļiem tiek piedēvēta nelabvēlīga ietekme uz organisma spēju pazemināt ķermeņa temperatūru. Jāievēro atbilstoša piesardzība, nozīmējot RISPAXOL pacientiem, kuri tiek pakļauti apstākļiem, kas var veicināt ķermeņa temperatūras paaugstināšanos, piemēram, lielai fiziskai slodzei, lielam karstumam, pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles ar antiholīnērgisku darbību, kā arī pacientiem, kuri ir pakļauti dehidratācijai.

Pediatriskā populācija

Pirms risperidona ordinēšanas bērnam vai pusaudzim ar uzvedības traucējumiem, pilnīgi jānovērtē viņu agresīvās uzvedības fiziskie un sociālie cēloņi, piemēram, sāpes vai neatbilstošas vides prasības.

Stingri jāuzrauga risperidona sedatīvā ietekme šajā grupā, jo iespējama ietekme uz spēju mācīties. Risperidona lietošanas laika maiņa var uzlabot sedācijas ietekmi uz uzmanības spēju bērniem un pusaudžiem.

Risperidona lietošana bija saistīta ar vidēju ķermeņa masas un ķermeņa masas indeksa (ĶMI) palielināšanos. Auguma garuma pārmaiņas ilgstošos, atklātos pētījumus pagarinājumos bija vecumam atbilstošo normu robežās. Ilgstošas ārstēšanas ar risperidonu ietekme uz dzimumnobriešanu un auguma garumu nav atbilstoši pētīta.

Ilgstošas hiperprolaktinēmijas iespējamās ietekmes uz augšanu un dzimumnobriešanu dēļ bērniem un pusaudžiem jāapsver endokrinoloģiskā stāvokļa regulāras klīniskas novērtēšanas nepieciešamība, jānosaka arī auguma garums, ķermeņa masa, dzimumbriedums, jākontrolē menstruālais cikls un cita iespējamā ar prolaktīnu saistītā ietekme.

Ārstēšanas laikā ar risperidonu regulāri jāpārbauda arī ekstrapiramidālie simptomi un citi kustību traucējumi.

Specifiskus ieteikumus par devām bērniem un pusaudžiem skatīt 4.2 apakšpunktā.

Palīgvielas

RISPAXOL tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

RISPAXOL 2 mg apvalkoto tablešu apvalki satur krāsvielu *saulrieta dzeltenais FCF* (E 110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, ieteicams ievērot piesardzību, nozīmējot risperidonu kopā ar zālēm, kuras pagarina QT intervālu, piemēram, Ia klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīns, dizopiramīds, prokaīnamīds), III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodarons, sotalols), tricikliskajiem antidepresantiem (piemēram, amitriptilīns), tetracikliskajiem antidepresantiem (piemēram, maprotilīns), dažiem antihistamīna līdzekļiem, citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, dažiem pretmalārijas līdzekļiem (piemēram, meflokvīns) un ar zālēm, kuras izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumus. Šis saraksts ir norādošs un nav pilnīgs.

RISPAXOL spēja ietekmēt citas zāles

Risperidons piesardzīgi jālieto kombinācijā ar citām centrālas darbības vielām, īpaši alkoholu, opiātiem, antihistamīniem un benzodiazepīna atvasinājumiem, jo palielinās sedācijas risks.

RISPAXOL ir levodopas un citu dopamīna agonistu antagonists. Ja šāda kombinācija tiek uzskatīta par nepieciešamu, īpaši Parkinsona slimības pēdējā stadijā, jāordinē katru šo zāļu mazākā efektīvā deva.

Pēcreģistrācijas uzraudzībā novērota klīniski nozīmīga hipotensija, lietojot vienlaikus risperidonu un antihipertensīvos līdzekļus.

RISPAXOL nav atklāta klīniski nozīmīga ietekme uz litija, valproāta, digoksīna vai topiramāta farmakokinētiku.

Citu zāļu spēja ietekmēt RISPAXOL

Ir novērots, ka karbamazepīns pazemina aktīvās antipsihotiskās risperidona frakcijas koncentrāciju plazmā. Līdzīga iedarbība novērota, lietojot, piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu, kas arī inducē CYP3A4 aknu enzīmu, kā arī P-glikoproteīnu (P-gp). Kad tiek sākta vai pārtraukta karbamazepīna vai citu CYP3A4 aknu enzīmu/P-glikoproteīna induktoru lietošana, ārstam atkārtoti jāizvērtē RISPAXOL deva.

Fluoksetīns un paroksetīns – CYP2D6 inhibitori – paaugstina risperidona koncentrāciju plazmā, bet ietekme uz aktīvo antipsihotisko frakciju ir mazāka. Paredzams, ka arī citi CYP2D6 inhibitori, piemēram, hinidīns, var līdzīgā veidā ietekmēt risperidona koncentrāciju

plazmā. Kad tiek sākta vai pārtraukta vienlaicīga fluoksetīna vai paroksetīna lietošana, ārstam atkārtoti jānovērtē RISPAXOL deva.

Verapamils, CYP3A4 un P-gp inhibitors, paaugstina risperidona koncentrāciju plazmā.

Galantamīns un donepezils klīniski būtiski neietekmē risperidona farmakokinētiku un aktīvo antipsihotisko frakciju.

Fenotiazīni, tricikliskie antidepresanti un daži beta blokatori var paaugstināt risperidona koncentrāciju plazmā, bet ne aktīvās antipsihotiskās frakcijas koncentrāciju. Amitriptilīns neietekmē ne risperidona, ne aktīvās antipsihotiskās frakcijas farmakokinētiku. Cimetidīns un ranitidīns palielina risperidona bioloģisko pieejamību, bet aktīvās antipsihotiskās frakcijas bioloģisko pieejamību – tikai nenoīmīgi. Eritromicīns – CYP3A4 inhibitors – nemaina risperidona un aktīvās antipsihotiskās frakcijas farmakokinētiku.

Kombinēta psihostimulatoru (piemēram, metilfenidāta) un RISPAXOL lietošana bērniem un pusaudžiem nemainīja RISPAXOL farmakokinētiku un efektivitāti.

Par palielināto mirstību gados vecākiem pacientiem ar demenci, kuri vienlaikus lieto furosemīdu, skatīt 4.4 apakšpunktā.

Iekšķīgi lietojamā RISPAXOL lietošana vienlaikus ar paliperidonu nav ieteicama, jo paliperidons ir aktīvais risperidona metabolīts, un abu šo zāļu kombinēšana var izraisīt lielāku kopējo aktīvās antipsihotiskās frakcijas iedarbību.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav adekvātu datu par risperidona lietošanu grūtniecēm. Risperidons nebija teratogēns pētījumos dzīvniekiem, taču tika novērota cita veida reproduktīvā toksicitāte (skat. 5.3 apakšpunktā). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tāpēc RISPAXOL nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav noteikti nepieciešams. Ja grūtniecības laikā lietošana ir jāpārtrauc, to nedrīkst darīt pēkšņi.

Jaundzimušajiem, kuru mātes lietojušas antipsihotiskos līdzekļus (tajā skaitā RISPAXOL) grūtniecības trešajā trimestrī, var būt lielāks tādu nevēlamu blakusparādību risks kā ekstrapiramidāli traucējumi un/vai zāļu atcelšanas simptomu risks. To stiprums un laiks pēc dzemdībām, kad tie tiek novēroti, var atšķirties. Ir ziņots par uzbudinājumu, hipertoniiju, hipotoniju, trīci, miegainību, apgrūtinātu elpošanu vai barošanas traucējumiem. Tāpēc jaundzimušie rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Pētījumos dzīvniekiem risperidons un 9-hidroksirisperidons izdalās pienā. Pierādīts, ka risperidons un 9-hidroksirisperidons izdalās nelielā daudzumā arī mātes pienā cilvēkiem. Nav pieejami dati par nevēlamām reakcijām zīdaiņiem, kuri saņem mātes pienu. Tāpēc zīdīšanas priekšrocības jāizvērtē, salīdzinot ar iespējamo risku bērnam.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

RISPAXOL maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas iedarbojas uz nervu sistēmu un redzi (skat. 4.8 apakšpunktā). Tāpēc pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, līdz nav zināma viņu individuālā jutība.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Biežāk novērotās blakusparādības (BP) (sastopamība $\geq 10\%$) ir parkinsonisms, galvassāpes un bezmiegs.

Par turpmāk minētajām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un zāļu pēcreģistrācijas periodā. Tabulā blakusparādības sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Izmeklējumi	
<i>Bieži</i>	Paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs ^a , ķermeņa masas palielināšanās
<i>Retāk</i>	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, novirzes elektrokardiogrammā, paaugstināts transamināžu līmenis, samazināts balto asinsķermenīšu skaits, paaugstināta ķermeņa temperatūra, palielināts eozinofilo leukocītu skaits, pazemināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs
<i>Reti</i>	Pazemināta ķermeņa temperatūra
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Tahikardija
<i>Retāk</i>	Atrioventrikulāra blokāde, Hisa kūlīša zara blokāde, priekškambaru mirdzēšana, sinusa bradikardija, sirdsklauves
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Anēmija, trombocitopēnija
<i>Reti</i>	Granulocitopēnija
<i>Nav zināms</i>	Agranulocitoze
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Parkinsonisms ^b , galvassāpes
<i>Bieži</i>	Akatīzija ^b , reibonis, trīce ^b , distonija ^b , miegainība, sedācija, letarģija, diskinēzija ^b
<i>Retāk</i>	Nereāģēšana uz kairinājumiem, apziņas zudums, sinkope, nomākts apziņas līmenis, cerebrovaskulāri traucējumi, tranzitora išēmijas lēkme, dizartrijs, uzmanības traucējumi, hipersomnija, ortostatisks reibonis, līdzsvara traucējumi, tardīvā diskinēzija, runas traucējumi, koordinācijas traucējumi, hipoestēzija

<i>Reti</i>	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, diabētiskā koma, cerebrovaskulāri traucējumi, cerebrāla išēmija, kustību traucējumi
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	Redzes miglošanās
<i>Retāk</i>	Konjunktivīts, acu hiperēmija, izdalījumi no acīm, acu tūska, sausas acis, pastiprināta asarošana, fotofobija
<i>Reti</i>	Samazināts redzes asums, acu bolīšana, glaukoma
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Retāk</i>	Sāpes ausīs, troksnis ausīs
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Bieži</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns, faringolaringeālas sāpes
<i>Retāk</i>	Sēkšana, aspirācijas pneimonija, sastrēgums plaušās, elpošanas traucējumi, trokšņi plaušās, sastrēgums elpceļos, disfonija
<i>Reti</i>	Miega apnojas sindroms, hiperventilācija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Bieži</i>	Vemšana, caureja, aizcietējums, slikta dūša, sāpes vēderā, dispepsija, sausa mute, diskomforta sajūta kuņģī
<i>Retāk</i>	Disfāģija, gastrīts, izkārnījumu nesaturēšana, fekaloma
<i>Reti</i>	Zarnu obstrukcija, pankreatīts, lūpu tūska, heilīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Enurēze
<i>Retāk</i>	Urīna aizture, dizūrija, urīna nesaturēšana, pollakiūrija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Bieži</i>	Izsitumi, eritēma
<i>Retāk</i>	Angioneirotiskā tūska, ādas bojājumi, ādas slimība, nieze, akne, ādas krāsas maiņa, alopēcija, seborejisks dermatīts, sausa āda, hiperkeratoze
<i>Reti</i>	Blaugznas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Bieži</i>	Artralģija, muguras sāpes, sāpes ekstremitātē
<i>Retāk</i>	Muskuļu vājums, mialģija, kakla sāpes, locītavu pietūkums, patoloģiska poza, locītavu stīvums, skeleta muskuļu sāpes krūtīs
<i>Reti</i>	Rabdomiolīze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
<i>Reti</i>	Neatbilstoša antidiurētiskā hormona sekrēcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	Pastiprināta ēstgriba, pavājināta ēstgriba
<i>Retāk</i>	Cukura diabēts ^c , anoreksija, polidipsija, hiperglikēmija
<i>Reti</i>	Hipoglikēmija
<i>Ļoti reti</i>	Diabētiskā ketoacidoze
<i>Nav zināms</i>	Ūdens intoksikācija

Infekcijas un infestācijas	
<i>Bieži</i>	Pneimonija, gripa, bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija
<i>Retāk</i>	Sinusīts, vīrusinfekcija, ausu infekcija, tonsilīts, celulīts, vidusauss iekaisums, acs infekcija, lokalizēta infekcija, akarodermatīts, elpceļu infekcija, cistīts, onihomikoze
<i>Reti</i>	Hronisks vidusauss iekaisums
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Hipotensija, ortostatiskā hipotensija, pietvīkums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Bieži</i>	Pireksija, nogurums, perifēra tūska, astēnija, sāpes krūtīs
<i>Retāk</i>	Sejas tūska, gaitas traucējumi, patoloģiska pašsajūta, tūlīgums, gripai līdzīga slimība, slāpes, diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi
<i>Reti</i>	Ģeneralizēta tūska, hipotermija, zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms, perifēra aukstuma sajūta
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Paaugstināta jutība
<i>Reti</i>	Paaugstināta jutība pret zālēm
<i>Nav zināms</i>	Anafilaktiska reakcija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Reti</i>	Dzelte
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	Amenoreja, dzimumfunkcijas traucējumi, erektilā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, galaktoreja, ginekomastija, menstruāli traucējumi, izdalījumi no maksts
<i>Nav zināms</i>	Priapisms
Psihiskie traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Bezmiegs
<i>Bieži</i>	Trauksme, uzbudinājums, miega traucējumi
<i>Retāk</i>	Apjukuma stāvoklis, mānija, pavājināta dzimumtieksme, apātija, nervozitāte
<i>Reti</i>	Anorgasmija, truluma afekts
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	
<i>Nav zināms</i>	Zāļu atcelšanas sindroms jaundzimušajiem (skat. 4.6)

^a Hiperprolaktinēmija dažos gadījumos var izraisīt ginekomastiju, menstruālā cikla traucējumus, amenoreju, galaktoreju.

^b Var rasties ekstrapiramidāli traucējumi: parkinsonisms (pastiprināta siekalu izdalīšanās, skeleta muskuļu stīvums, siekalošanās, „zobrata” rigiditāte, bradikinēzija, hipokinēzija, „maskas” seja, muskuļu sasprindzinājums, akinēzija, kakla mugurējās daļas rigiditāte, muskuļu rigiditāte, parkinsonisma gaita un patoloģisks glabellārais reflekss), akatīzija (nemiers, hiperkinēzija un nemierīgo kāju sindroms), trīce, diskinēzija (muskuļu raustīšanās, horeoatetoze, atetoze un mioklonuss), distonija. Distonija ietver muskuļu spazmas, hipertoniiju, greizu kaklu, patvaļīgas muskuļu kontrakcijas, muskuļu kontraktūru, blefarospazmas, okulogirāciju, mēles paralīzi, sejas spazmas, laringospazmas, miotoniju, opistotonusu, orofaringeālas spazmas,

- pleirototonusu, mēles spazmas un trismu. Trīce ietver arī parkinsonisku miera trīci. Jāatzīmē, ka aptverts plašāks simptomu loks, kam var nebūt ekstrapiramidāla izcelsme.
- ° Ziņots, ka placebo kontrolētos klīniskos pētījumos cukura diabēts bija 0,18 % ar risperidonu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,11 % placebo grupā. Kopējais biežums visos klīniskos pētījumos bija 0,43 % visiem ar risperidonu ārstētiem pacientiem.

Turpmāk sniegts saraksts ar papildu blakusparādībām, kas saistītas ar risperidona lietošanu un klasificētas kā blakusparādības klīniskajos pētījumos ar ilgstošas darbības injicējamo risperidona zāļu formu, bet netika uzskatītas par blakusparādībām klīniskajos pētījumos ar iekšķīgi lietojamo risperidonu. Šajā tabulā nav to blakusparādību, kas saistītas tikai ar zāļu formu vai risperidona ievadīšanu injekciju veidā.

Izmeklējumi	Ķermeņa masas samazināšanās, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Sirds funkcijas traucējumi	Bradikardija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija
Nervu sistēmas traucējumi	Parestēzija, krampji
Acu bojājumi	Blefarospazma
Ausu un labirinta bojājumi	Vertigo
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Zobu sāpes, mēles spazmas
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ekzēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes sēžamvietā
Infekcijas un infestācijas	Dziļo elpceļu infekcija, infekcija, gastroenterīts, zemādas abscess
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kritiens
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes
Psihiskie traucējumi	Depresija

Zāļu grupas iedarbība

Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu, arī risperidona lietošanas gadījumā pēcreģistrācijas periodā ziņots par ļoti retiem QT intervāla pagarināšanās gadījumiem. Citas antipsihotisko līdzekļu, kuri pagarina QT intervālu, izraisītas blakusparādības saistībā ar sirdi ir kambaru aritmija, kambaru fibrilācija, kambaru tahikardija, pēkšņa nāve, sirdsdarbības apstāšanās un *torsades de pointes*.

Venoza trombembolija

Saistībā ar antipsihotiskiem līdzekļiem ziņots par venozas trombembolijas gadījumiem, to vidū plaušu emboliju un dziļo vēnu trombozi. To rašanās biežums nav zināms.

Ķermeņa masas palielināšanās

Ar risperidonu un placebo ārstētie pieaugušie šizofrēnijas slimnieki, kas sasniedza ķermeņa masas pieauguma kritēriju $\geq 7\%$ ķermeņa masas, tika salīdzināti 6-8 nedēļu placebo kontrolētu pētījumu apkopojumā, atklājot statistiski nozīmīgi biežāku ķermeņa masas

palielināšanos risperidona grupā (18 %), salīdzinot ar placebo grupu (9 %). Placebo kontrolētu 3 nedēļu pētījumu apkopojumā, kas ietvēra pieaugušus pacientus ar akūtu māniju, ķermeņa masas palielināšanās biežums $\geq 7\%$ pētījuma beigās risperidona (2,5 %) un placebo grupā (2,4 %) bija līdzīgs, un aktīvās kontroles grupā bija nedaudz lielāks (3,5 %).

Grupā, kurā bija iekļauti bērni un pusaudži ar uzvedības un citiem destruktīviem izturēšanās traucējumiem, ilgstošos pētījumos pēc 12 ārstēšanas mēnešiem ķermeņa masa palielinājās vidēji par 7,3 kg. Paredzamā ķermeņa masas palielināšanās normāliem bērniem 5-12 gadu vecumā ir 3-5 kg gadā. No 12 līdz 16 gadu vecumam ķermeņa masas palielināšanās par 3-5 kg gadā saglabājas meitenēm, bet zēni pieņemas par aptuveni 5 kg gadā.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Turpmāk norādītas blakusparādības, par kurām gados vecākiem pacientiem ar demenci vai bērnu vecuma pacientiem ziņots biežāk nekā pieaugušajiem pacientiem.

Gados vecāki pacienti ar demenci

Tranzitora išēmijas lēkme un akūti cerebrovaskulāri traucējumi bija blakusparādības, kas klīniskajos pētījumos ziņotas gados vecākiem pacientiem ar demenci attiecīgi ar sastopamības biežumu 1,4 % un 1,5 %. Papildus gados vecākiem pacientiem ar demenci ar $\geq 5\%$ blakusparādību sastopamību un vismaz divas reizes biežāk nekā citu vecuma grupu pieaugušiem pacientiem ziņots par šādām blakusparādībām: urīnceļu infekcija, perifēra tūska, letargija un klepus.

Pediatriskā populācija

Bērnu vecuma pacientiem (5-17 gadus veciem) ar $\geq 5\%$ blakusparādību sastopamību un vismaz divas reizes biežāk nekā klīniskajos pētījumos pieaugušajiem ziņots par šādām blakusparādībām: miegainība/sedācija, nogurums, galvassāpes, pastiprināta ēstgriba, vemšana, augšējo elpceļu infekcija, aizlikts deguns, vēdera sāpes, reibonis, klepus, pīreksija, trīce, caureja un enurēze.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Kopumā ziņotās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir tādi paši kā pastiprināti zināmie risperidona farmakoloģiskie efekti. Tie ir miegainība un sedācija, tahikardija un hipotensija, un ekstrapiramidālie simptomi. Pārdozēšanas gadījumā ziņots par QT intervāla pagarināšanos un krampjiem. Kombinētas risperidona un paroksetīna pārdozēšanas gadījumā ziņots par *torsade de pointes*.

Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā vairāku zāļu vienlaicīgas pārdozēšanas varbūtība.

Ārstēšana

Nodrošināt elpceļu caurlaidību un pietiekamu skābekļa pievadi un plaušu ventilāciju. Ja zāles ieņemtas mazāk nekā pirms vienas stundas, jāapsver kuņģa skalošanas (pēc intubācijas, ja pacients ir bezsamaņā) un aktivētās ogles kopā ar caurejas līdzekli lietošanas nepieciešamība. Kardiovaskulārā uzraudzība jāsāk nekavējoties, ietverot nepārtrauktu elektrokardiogrāfisku kontroli, lai atklātu iespējamās aritmijas.

RISPAXOL nav specifiska antidota. Tāpēc jāveic piemērota uzturoša ārstēšana. Hipotensija un cirkulatorais šoks jāārstē ar atbilstošiem līdzekļiem, piemēram, intravenoziem šķidrumiem un/vai simpatomimētiskiem līdzekļiem. Smagu ekstrapiramidālu simptomu gadījumā jāievada antiholīnērgiski līdzekļi. Cieša medicīniska novērošana un kontrole jāturpina tik ilgi, līdz pacients atlabst.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi antipsihotiskie līdzekļi, ATĶ kods: N05AX08

Darbības mehānisms

Risperidons ir selektīvs monoamīnērgisks antagonists ar unikālām īpašībām. Tam ir izteikta afinitāte pret serotonīnērgiskajiem 5-HT₂ un dopamīnērgiskajiem D₂ receptoriem. Risperidons saistās arī pie alfa₁-adrenerģiskajiem receptoriem un ar mazāku afinitāti pie H₁-histamīnērgiskajiem un alfa₂-adrenerģiskajiem receptoriem. Risperidonam nav afinitātes pret holīnērgiskajiem receptoriem. Lai gan risperidons ir spēcīgs D₂ antagonists, kas, kā uzskata, mazina šizofrēnijas pozitīvos simptomus, tas mazāk nomāc motoro aktivitāti un inducē katalepsiju nekā klasiskie antipsihotiskie līdzekļi. Līdzsvarotais centrālais serotonīna un dopamīna antagonisms var mazināt noslieci uz ekstrapiramidālajām blakusparādībām un paplašināt terapeitisko iedarbību uz negatīvajiem afektīvajiem šizofrēnijas simptomiem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Šizofrēnija

Risperidona efektivitāte īslaicīgā šizofrēnijas terapijā noskaidrota četros 4-8 nedēļas ilgos pētījumos, kuros bija iesaistīts vairāk nekā 2500 pacientu, kuri atbilda DSM-IV šizofrēnijas kritērijiem. 6 nedēļu placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika veikta risperidona devu titrēšana līdz 10 mg dienā, lietojot divas reizes dienā, risperidons pārspēja placebo Saīsinātās psihiskā vērtējuma skalas (*Brief Psychiatric Rating Scale*; BPRS) kopējā punktu skaita ziņā. 8 nedēļu placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika izmantotas četras fiksētas risperidona devas (2 mg, 6 mg, 10 mg un 16 mg dienā, lietojot divas reizes dienā), visas četras risperidona grupas bija pārākas par placebo Pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (*Positive and Negative Syndrome Scale*; PANSS) kopējā punktu skaita ziņā. 8 nedēļu devu salīdzinājuma pētījumā, kurā tika izmantotas piecas fiksētas risperidona devas (1 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg un 16 mg dienā, lietojot divas reizes dienā), 4 mg, 8 mg un 16 mg risperidona dienas devas grupas pārspēja 1 mg risperidona devas grupu PANSS kopējā punktu skaita ziņā. 4 nedēļu placebo kontrolētā devu salīdzinājuma pētījumā, kurā tika izmantotas divas fiksētas risperidona devas (4 mg un 8 mg dienā, lietojot divas reizes dienā), abas risperidona devu grupas bija pārākas nekā placebo vairāku PANSS raksturlielumu, tostarp kopējā PANSS vērtējuma un atbildes reakcijas vērtējuma ziņā (PANSS kopējais punktu skaits samazinājās par >20 %). Ilgstošākā pētījumā pieauguši ambulatori pacienti, kuri pārsvarā atbilda DSM-IV šizofrēnijas kritērijiem un kuriem bija klīniski stabils stāvoklis vismaz 4 nedēļas, lietojot antipsihotisku līdzekli, tika randomizēti saņemt risperidonu pa 2-8 mg dienā vai haloperidolu 1-2 gadus,

novērojot recidīvus. Pacienti, kuri saņēma risperidonu, bija daudz ilgāks laiks līdz recidīvam šajā laika periodā, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma haloperidolu.

Mānijas epizodes bipolāra traucējuma gadījumā

Risperidona efektivitāte monoterapijā akūtai mānijas epizozei, kas saistīta ar bipolāru I traucējumu, ārstēšanai tika pierādīta trijos dubultmaskētos, placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos aptuveni 820 pacientiem, kuriem bija bipolārs I traucējums, pamatojoties uz DSM-IV kritērijiem. Trijos pētījumos tika konstatēts, ka risperidons pa 1-6 mg dienā (sākuma deva 3 mg divos pētījumos un 2 mg vienā pētījumā) bija nozīmīgi pārāks nekā placebo iepriekš noteikta primārā vērtējamā raksturlieluma ziņā, piemēram, kopējā Junga mānijas vērtējuma skalas (*Young Mania Rating Scale*; YMRS) punktu skaita pārmaiņā 3. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Sekundārie efektivitātes iznākumi kopumā atbilda primārajiem iznākumiem. Procentuālais pacientu skaits, kuriem kopējais YMRS punktu skaits 3. nedēļas vērtējumā samazinājās $\geq 50\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli, risperidona grupā bija nozīmīgi lielāks nekā placebo grupā. Vienā no trim pētījumiem bija haloperidola grupa un 9 nedēļu dubultmaskēta balstterapijas fāze. Efektivitāte 9 nedēļu balstterapijas periodā saglabājās. Kopējā YMRS punktu skaita pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, liecināja par turpmāku uzlabošanos un 12. nedēļā risperidona un haloperidola grupā bija salīdzināma.

Risperidona efektivitāte papildus garastāvokļa stabilizatoriem akūtas mānijas ārstēšanā pierādīta vienā no diviem 3 nedēļu, dubultmaskētajiem pētījumiem ar aptuveni 300 pacientiem, kuri atbilda DSM-IV bipolāru I traucējumu kritērijiem. Vienā 3 nedēļu pētījumā risperidonam pa 1-6 mg dienā, sākot ar 2 mg dienā, papildus litijam vai valproātam bija labāka ietekme uz iepriekš noteiktiem primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem nekā litijam vai valproātam vienam pašam, piemēram, uz YMRS kopējā punktu skaita pārmaiņu, salīdzinot ar sākumstāvokli 3. nedēļā. Otrā 3 nedēļu pētījumā risperidonam pa 1-6 mg dienā, sākot ar 2 mg dienā, apvienojumā ar litiju, valproātu vai karbamazepīnu nebija labākas ietekmes uz YMRS kopējā punktu skaita samazināšanos nekā litijam, valproātam vai karbamazepīnam vienam pašam. Iespējamais neveiksmes skaidrojums šajā pētījumā bija karbamazepīna izraisītā risperidona un 9-hidroksi-risperidona klīrensa indukcija, kuras dēļ radās subterapeitisks risperidona un 9-hidroksi-risperidona līmenis. Kad no post-hoc analīzes izslēdza karbamazepīna grupu, risperidons apvienojumā ar litiju vai valproātu labāk nekā tikai litijs vai valproāts samazināja kopējo YMRS punktu skaitu.

Pastāvīga agresivitāte demences gadījumā

Risperidona efektivitāte demences uzvedības un psiholoģisko simptomu (BPSD), kas ietver uzvedības traucējumus, piemēram, agresivitāti, uzbudinājumu, psihozi, aktivitāti un afektīvos traucējumus, ārstēšanā pierādīta trijos dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos 1150 gados vecākiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu demenci. Vienā pētījumā bija fiksētas risperidona devas – 0,5 mg, 1 mg un 2 mg dienā. Divos elastīgu devu pētījumos bija risperidona devu grupas robežās attiecīgi no 0,5 mg līdz 4 mg dienā un no 0,5 mg līdz 2 mg dienā. Risperidonam tika konstatēta statistiski nozīmīga un klīniski svarīga efektivitāte agresivitātes ārstēšanā un mazāk konsekvanta efektivitāte uzbudinājuma un psihozes ārstēšanā gados vecākiem demences slimniekiem (nosakot pēc Izturēšanās patoloģijas Alcheimera slimības gadījumā vērtēšanas skalas (*Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*; BEHAVE-AD) un Koena-Mansfilda Uzbudinājuma aptaujas anketas (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*; CMAI)). Risperidona terapijas iedarbīgums nebija atkarīgs no Mini mentālā stāvokļa izmeklējuma (*Mini-Mental State Examination*; MMSE) punktu skaita (un līdz ar to arī no demences smaguma pakāpes), no

sedatīvajām risperidona īpašībām, no psihozes esamības vai neesamības, kā arī no demences tipa – Alcheimera, vaskulāras vai jauktas (skat. arī 4.4 apakšpunktā).

Uzvedības traucējumi

Risperidona efektivitāte īslaicīgā destruktīvas izturēšanās ārstēšanā tika pierādīta divos dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos aptuveni 240 pacientiem 5-12 gadu vecumā ar DBD DSM-IV destruktīvu uzvedības traucējumu (DBD) diagnozi un marginālu intelektuālu funkciju vai vieglu vai vidēji smagu garīgu atpalcību/iemaņu apguves traucējumiem. Divos pētījumos risperidons pa 0,02-0,06 mg/kg dienā nozīmīgi labāk nekā placebo ietekmēja iepriekš noteiktos primāros vērtējamus raksturlielumus, piemēram, pārmaiņas pēc Nisongera bērna uzvedības vērtējuma veidlapas (*Nisonger-Child Behaviour Rating Form*; N-CBRF) Uzvedības problēmu apakšskalas (Conduct Problem subscale) 6. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Risperidons tiek metabolizēts līdz 9-hidroksirisperidonam, kura farmakoloģiskā darbība ir tāda pati kā risperidonam (skat. zemāk *Biotransformācija un izvadīšana*).

Uzsūkšanās

Risperidons pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas pilnībā, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 1-2 stundās. Risperidona absolūtā perorālā biopieejamība ir 70 % (CV=25 %). Relatīvā risperidona perorālā biopieejamība no tabletēm ir 94 % (CV=10 %), salīdzinot ar šķīdumu. Uzsūkšanos neietekmē uzturs, tāpēc risperidonu var lietot gan ēšanas laikā, gan atsevišķi. Risperidona līdzsvara koncentrācija lielākajai daļai pacientu tiek sasniegta 1 dienas laikā. 9-hidroksirisperidona līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 4-5 lietošanas dienu laikā.

Sadalījums

Risperidons strauji izkliedējas. Izklijes tilpums ir 1-2 l/kg. Plazmā risperidons ir saistīts ar albumīnu un alfa₁-skābes glikoproteīnu. Ar plazmas olbaltumiem saistās 90 % risperidona, 77 % 9-hidroksirisperidona.

Biotransformācija un izvadīšana

Risperidonu CYP2D6 metabolizē līdz 9-hidroksirisperidonam, kuram ir risperidonam līdzīga farmakoloģiskā darbība. Risperidons kopā ar 9-hidroksirisperidonu veido aktīvo antipsihotisko frakciju. CYP2D6 ir pakļauts ģenētiskam polimorfismam. Spēcīgi CYP2D6 metabolizētāji strauji pārvērš risperidonu par 9-hidroksirisperidonu, bet vāji CYP2D6 metabolizētāji pārvērš to ievērojami lēnāk. Lai gan spēcīgi metabolizētāji rada mazāku risperidona un lielāku 9-hidroksirisperidona koncentrāciju nekā vāji metabolizētāji, kopējā risperidona un 9-hidroksirisperidona farmakokinētika (t. i., aktīvā antipsihotiskā frakcija) pēc vienas un vairāku devu lietošanas ir līdzīga stipriem un vājiem CYP2D6 metabolizētājiem. Cits risperidona metabolisma ceļš ir N-dealkilēšanās. *In vitro* pētījumi ar cilvēku aknu mikrosomām parādīja, ka risperidons klīniski nozīmīgā koncentrācijā būtiski neinhibē citohroma P450 izoenzīmus, tostarp CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 un CYP3A5 metabolizētu zāļu metabolismu. Vienu nedēļu pēc lietošanas 70 % devas tiek izvadīts urīnā un 14 % – izkārnījumos. Urīnā risperidons kopā ar 9-hidroksirisperidonu veido 35-45 % devas. Atlikusī daļa ir neaktīvi metabolīti. Pēc perorālas lietošanas psihotiskiem pacientiem risperidons tiek izvadīts ar aptuveni 3 stundu eliminācijas pusperiodu. 9-hidroksirisperidona un aktīvās antipsihotiskās frakcijas eliminācijas pusperiods ir 24 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Risperidona koncentrācija plazmā terapeitisko devu robežās ir proporcionāla devai.

Gados vecāki cilvēki, aknu un nieru darbības traucējumi

Vienas devas pētījums parādīja, ka gados vecākiem cilvēkiem ir vidēji par 43 % augstāka aktīvās antipsihotiskās frakcijas koncentrācija plazmā, par 38 % ilgāks izvadīšanas pusperiods un par 30 % mazāks aktīvās antipsihotiskās frakcijas klīrenss. Lielāka aktīvās antipsihotiskās frakcijas koncentrācija plazmā un samazināts aktīvās antipsihotiskās frakcijas klīrenss vidēji par 60 % tika novērots pacientiem ar nieru mazspēju. Pacientiem ar aknu mazspēju risperidona plazmas koncentrācija bija normāla, bet vidējā brīvā risperidona frakcija plazmā bija palielināta par aptuveni 35 %.

Pediatriskā populācija

Risperidona, 9-hidroksirisperidona un aktīvās antipsihotiskās frakcijas farmakokinētika bērniem ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Dzimums, rase un smēķēšanas ieradumi

Populācijas farmakokinētikas analīze neparādīja acīm redzamu dzimuma, rases vai smēķēšanas ieradumu ietekmi uz risperidona vai aktīvās antipsihotiskās frakcijas farmakokinētiku.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

(Sub)hroniskās toksicitātes pētījumos, kuros lietošana tika sākta seksuāli nenobriedušām žurkām un suņiem, no devas atkarīga iedarbība tika novērota tēviņu un mātīšu dzimumorgānos un piena dziedzeros. Šī iedarbība bija saistīta ar paaugstinātu prolaktīna līmeni serumā, ko izraisa risperidona dopamīna D_2 -receptoru bloķējoša darbība. Bez tam audu kultūru pētījumi liecina, ka cilvēka krūts audzēju šūnu augšanu var veicināt prolaktīns. Risperidons žurkām un trušiēm nebija teratogēns. Žurku reprodukcijas pētījumos ar risperidonu tika novērota nelabvēlīga ietekme uz vecāku pārošanās uzvedību un uz pēcnācēju dzimšanas svaru un dzīvildzi. Žurkām risperidona intrauterīnā ietekme bija saistīta ar kognitīvu deficītu pieaugušā vecumā. Citi dopamīna antagonisti, lietoti grūsnēm dzīvniekiem, izraisījuši negatīvu iedarbību uz iemaņu apguvi un motoro pēcnācēju attīstību.

Risperidons pētījumu sērijā nebija genotoksisks. Risperidona perorālās kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm novērota lielāka hipofīzes adenomu (pelēm), endokrīno aizkuņģa dziedzeru adenomu (žurkām) un piena dziedzeru adenomu (abām sugām) sastopamība. Šos audzējus var attiecināt uz ilgstošo dopamīna D_2 antagonismu un hiperprolaktinēmiju. Šo atklājumu par audzējiem grauzējiem sakarība ar risku cilvēkam nav zināma. *In vitro* un *in vivo* dzīvnieku modeļos pierādīts, ka lielas risperidona devas var pagarināt QT intervālu, kas bija saistīts ar teorētiski lielāku *torsade de pointes* risku pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze

Kukurūzas ciete

Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Mikrokristāliskā celuloze

Tabletes apvalks

RISPAXOL 2 mg apvalkotā tablete:

krāsviela Opadry Orange OY-8729 (hidroksipropilmetilceluloze, titāna dioksīds (E 171), makrogols 400, saulrieta dzeltenais FCF (E 110), hinolīna dzeltenais (E 104)), makrogols 6000, karnaubas vasks.

RISPAXOL 4 mg apvalkotā tablete:

krāsviela Opadry AMB Green 80W21165 (melns dzelzs oksīds (E 172), indigokarmīns (E 132), sojas lecitīns, polivinilspirts, hinolīna dzeltenais (E 104), talks, titāna dioksīds (E 171), ksantāna sveķi), karnaubas vasks.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

10 apvalkotās tabletes PVH/Al blisterī.

2 vai 6 blisteri kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija

Tālrunis: +371 67083205

Fakss: +371 67083505

E-pasts: grindeks@grindeks.lv

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

2 mg apvalkotās tabletes: 07-0185

4 mg apvalkotās tabletes: 07-0186

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 30. jūlijs 2007.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2012