

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rispolept 1 mg apvalkotās tabletes
Rispolept 2 mg apvalkotās tabletes
Rispolept 3 mg apvalkotās tabletes
Rispolept 4 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā apvalkotajā tabletē ir 1 mg risperidona (*risperidonum*).
Katrā apvalkotajā tabletē ir 2 mg risperidona (*risperidonum*).
Katrā apvalkotajā tabletē ir 3 mg risperidona (*risperidonum*).
Katrā apvalkotajā tabletē ir 4 mg risperidona (*risperidonum*).

Palīgvielas:

Katrā 1 mg apvalkotajā tabletē ir 131 mg laktozes.
Katrā 2 mg apvalkotajā tabletē ir 130 mg laktozes un 0,05 mg *Saulrieta dzeltenais FCF* (E110).
Katrā 3 mg apvalkotajā tabletē ir 195 mg laktozes.
Katrā 4 mg apvalkotajā tabletē ir 260 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

- 1 mg risperidona baltu, iegarenu tablešu veidā ar dalījuma līniju;
- 2 mg risperidona oranžu, iegarenu tablešu veidā ar dalījuma līniju;
- 3 mg risperidona dzeltenu, iegarenu tablešu veidā ar dalījuma līniju;
- 4 mg risperidona zaļu, iegarenu tablešu veidā ar dalījuma līniju.

Dalījuma līnija paredzēta tikai dalīšanai, lai atvieglotu norīšanu, bet ne dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

RISPOLEPT indicēts šizofrēnijas ārstēšanai.

RISPOLEPT indicēts vidēji smagu vai smagu mānijas epizožu, kas saistītas ar bipolāriem traucējumiem, ārstēšanai.

RISPOLEPT indicēts pastāvīgas agresivitātes īslaicīgai ārstēšanai (līdz 6 nedēļām) pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Alcheimera demenci, kam nav atbildes reakcijas pret nemedikamentozu ārstēšanu un ja pastāv sevis vai citu apdraudēšanas risks.

RISPOLEPT indicēts uzvedības traucējumu ar pastāvīgu agresiju īslaicīgai simptomātiskai ārstēšanai (līdz 6 nedēļām) bērniem no 5 gadu vecuma un pusaudžiem, kam intelektuālas spējas ir vājākas par vidējo vai ir psihiska aizture un diagnoze uzstādīta pēc DSM-IV kritērijiem un kam agresīvas vai cita veida destruktīvas izturēšanās ārstēšanai nepieciešama farmakoloģiska terapija. Medikamentožajai ārstēšanai jābūt plašākas ārstēšanas programmas daļai, kas ietver arī psihosociālo un izglītojošo

korekciju. Risperidonu ieteicams parakstīt bērnu neiroloģijas un bērnu un pusaudžu psihiatrijas speciālistam vai ārstam, kas labi pārzina uzvedības traucējumu ārstēšanu bērniem un pusaudžiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Šizofrēnija

Pieaugušie

RISPOLEPT 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 vēl individuāli pielāgot, ja nepieciešams. Vairumam 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 sākumdeva ir 0,5 mg divas reizes dienā. Šo devu var individuāli pielāgot, palielinot pa 0,5 mg divas reizes dienā līdz 1 - 2 mg divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

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

Mānijas epizodes bipolāru traucējumu gadījumā

Pieaugušie

RISPOLEPT 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 RISPOLEPT lietošanas turpināšana.

Gados vecāki cilvēki

Ieteicama 0,5 mg sākumdeva 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 klīniska pieredze par gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

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

Pastāvīga agresivitāte pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Alzheimerā demenci

Ieteicamā sākumdeva 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 vairumam pacientu ir 0,5 mg divas reizes dienā. Tomēr dažiem pacientiem var būt noderīgas devas līdz 1 mg divas reizes dienā.

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

Uzvedības traucējumi*Bērni un pusaudži no 5 līdz 18 gadu vecumam*

Bērniem, kuri sver ≥ 50 kg, ieteicamā sākumdeva 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 vairumam 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, kuri sver < 50 kg, ieteicamā sākumdeva 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 vairumam 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 RISPOLEPT lietošanas turpināšana.

RISPOLEPT nav ieteicams lietošanai par 5 gadiem jaunākiem bērniem, jo nav pieredzes par lietošanu bērniem, kuri ir jaunāki par 5 gadiem un kam ir šis traucējums.

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 sākumdeva un turpmākās devas ir jāsamazina uz pusi un devas titrācija jāveic lēnāk.

RISPOLEPT šo grupu pacientiem jālieto uzmanīgi.

Lietošanas veids

RISPOLEPT paredzēts iekšķīgai lietošanai. Ēdiens neietekmē RISPOLEPT uzsūkšanos.

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 (skatīt apakšpunktu 4.8). Psihotiski simptomi var rasties arī atkārtoti, un ziņots par patvaļīgu kustību (piemēram, akatīzijas, distonijas un diskinēzijas) rašanos.

Pāreja no citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem

Klīniski pamatotos gadījumos ieteicams pakāpeniski pārtraukt iepriekšējo terapiju, vienlaikus sākot ārstēšanu ar RISPOLEPT. Ja tas ir klīniski nepieciešams, mainot terapiju pacientam no depo

antipsihotiskajiem preparātiem, sāciet RISPOLEPT terapiju nākamās plānotās injekcijas brīdī. Periodiski jāpārskata nepieciešamība turpināt jau lietotās zāles pret Parkinsona slimību.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Gados vecāki pacienti ar demenci

Palielināta mirstība gados vecākiem cilvēkiem ar demenci

Atipisku antipsihotisku zāļu, arī RISPOLEPT, 17 kontrolētu pētījumu metaanalīzē gados vecākiem pacientiem ar demenci, kuri tiek ārstēti ar atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, bija lielāka mirstība nekā placebo grupā. Placebo kontrolētos pētījumos ar iekšķīgi lietotu RISPOLEPT šajā pacientu grupā mirstība ar RISPOLEPT 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 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

RISPOLEPT placebo kontrolētos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar demenci ar furosemīdu plus risperidonu ārstētiem pacientiem tika novērota lielāka mirstības sastopamība (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, kas ārstēti ar furosemīdu plus risperidonu, novērota divos no četriem klīniskajiem pētījumiem. Risperidona vienlaicīga lietošana ar citiem diurētiskiem līdzekļiem (galvenokārt tiazīdu diurētisku līdzekļu mazu devu) 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 ar citu spēcīgu diurētisku līdzekli radītais risks un ieguvumi. Pacientiem, kuri vienlaikus ar risperidonu lietoja citus diurētiskus 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)

Randomizētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās cilvēki ar demenci un lietoja atipiskas antipsihotiskas zāles, cerebrovaskulāru blakusparādību risks bija apmēram 3 reizes lielāks. Sešu placebo kontrolētu pētījumu, galvenokārt gados vecākiem pacientiem (>65 g.v.) ar demenci, apkopotie dati par RISPOLEPT 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. RISPOLEPT 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, kam nav Alzheimeru, bet gan cita veida demence, nedrīkst ārstēt ar risperidonu.

Ārstiem ieteicams novērtēt RISPOLEPT 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 nejutību sejā, rokās vai kājās, kā arī par runas vai redzes traucējumiem. Neatliekami jāapsver visas ārstēšanas iespējas, to vidū arī risperidona lietošanas pārtraukšana.

RISPOLEPT 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 blokatora darbības dēļ iespējama (ortostatiska) hipotensija, īpaši sākotnējā devas titrēšanas periodā. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērota klīniski nozīmīga hipotensija, vienlaikus lietojot risperidonu un antihipertensīvu terapiju. RISPOLEPT uzmanīgi lietojams pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu, vadīšanas traucējumiem, dehidratāciju, hipovolēmiju vai cerebrovaskulāru slimību). Deva ir pakāpeniski jātitrē kā ieteikts (skatīt apakšpunktu 4.2). 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. Ekstrapiramidālū simptomu rašanās ir tardīvas 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 kreatīnfosfokināzes līmeni serumā. Papildus pazīmes var būt mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Šādā gadījumā ir jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī RISPOLEPT lietošana.

Parkinsona slimība un demence ar Levī ķermenīšiem

Parakstot antipsihotiskos līdzekļus, arī RISPOLEPT, pacientiem ar Parkinsona slimību vai demenci ar Levī ķermenīšiem (DLB) ārstam jāsalīdzina 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 klīniskiem pētījumiem. Šīs paaugstinātās jutības izpausmes papildus ekstrapiramidālū simptomiem var būt apjukums, notrulināšanās, posturāla nestabilitāte ar biežiem kritieniem.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Ārstēšanas laikā ar RISPOLEPT ziņots par hiperglikēmiju, cukura diabētu un jau pastāvoša 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. Ieteicama atbilstoša klīniska uzraudzība saskaņā ar izmantojamām antipsihotisko līdzekļu lietošanas

vadlīnijām. Jākontrolē, vai pacientiem, kas tiek ārstēti ar jebkādu atipisku antipsihotisku līdzekli, arī RISPOLEPT, nerodas hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), bet pacientus ar cukura diabētu regulāri jāpārbauda, lai novērotu, vai nepasliktinās glikozes līmeņa kontrole.

Kermeņa masas palielināšanās

Lietojot RISPOLEPT, ziņots par nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Regulāri jāmēra ķermeņa masa.

Hiperprolaktinēmija

Audu kultūras pētījumi liecina, ka prolaktīns cilvēkam var veicināt šūnu augšanu krūts audzējos. Lai gan klīniskos un epidemioloģiskos pētījumos nav pierādīta skaidra saistība ar antipsihotisku zāļu lietošanu, ieteicama piesardzība pacientiem ar atbilstošu anamnēzi. RISPOLEPT jālieto piesardzīgi pacientiem, kam 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, parakstot risperidonu pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību, QT intervāla pagarināšanos ģimenes anamnēzē, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem (hipokaliēmiju, hipomagnēmiju), jo tas var palielināt aritmogēnās iedarbības risku, ja vienlaikus tiek lietotas zāles, kuras, kā zināms, pagarina QT intervālu.

Krampji

RISPOLEPT uzmanīgi lietojams pacientiem ar krampjiem vai citiem traucējumiem anamnēzē, kas var pazemināt krampju sliekšni.

Priapisms

Priapisms ārstēšanas laikā ar RISPOLEPT var rasties tā alfa adrenerģiskās blokādes dēļ.

Kermeņa temperatūras regulācija

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

Venoza trombembolija

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 RISPOLEPT un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiski pasākumi.

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.

Risperidona sedatīvo ietekmi stingri jāuzrauga šai 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 (KMI) palielināšanos. Auguma garuma pārmaiņas ilgstošos, atklātos pētījumu pagarinājumos bija vecumam atbilstošo normu robežās. Ilgstošas ārstēšanas ar risperidonu ietekme uz dzimumnobriešanu un auguma garumu nav atbilstoši pētīta.

Ilgstošas hiperprolaktinēmijas iespējamās ietekmes dēļ uz augšanu un dzimumnobriešanu 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 apakšpunktā 4.2.

Palīgvielas

Apvalkotās tabletes satur laktozi. Pacienti ar pārmantotiem traucējumiem – galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju – šīs zāles nedrīkst lietot.

Satur *Saulrieta dzeltenais FCF* (E110). Var izraisīt alerģiskas reakcijas (attiecas tikai uz 2 mg apvalkotajām tabletēm).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, ieteicams ievērot piesardzību, parakstot risperidonu kopā ar zālēm, kuras, kā zināms, pagarina QT intervālu, piemēram, Ia klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu, prokaīnamīdu), III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu), tricikliskajiem antidepresantiem (piemēram, amitriptilīnu), tetracikliskajiem antidepresantiem (piemēram, maprotilīnu), dažiem prehistamīna līdzekļiem, citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, dažiem pretmalārijas līdzekļiem (piemēram, hinicu un meflokvīnu) un ar zālēm, kuras izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumus. Šis saraksts ir norādošs un nav pilnīgs.

RISPOLEPT spēja ietekmēt citas zāles

Risperidonu jālieto piesardzīgi kombinācijā ar citām centrālas darbības vielām, īpaši alkoholu, opiātiem, antihistamīniem un benzodiazepīniem, jo palielinās sedācijas risks.

RISPOLEPT var būt par levodopas un citu dopamīna agonistu antagonistu. Ja šāda kombinācija tiek uzskatīta par nepieciešamu, īpaši Parkinsona slimības pēdējā stadijā, jāordinē katra medikamenta mazākā efektīvā deva.

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

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

Citu zāļu spēja ietekmēt RISPOLEPT

Novērots, ka karbamazepīns pazemina aktīvās antipsihotiskās risperidona frakcijas koncentrāciju plazmā. Līdzīga iedarbība novērota lietojot, piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu, kas arī inducē CYP 3A4 aknu enzīmu, kā arī P-glikoproteīnu (P-gp). Kad tiek sākta vai pārtraukta karbamazepīna vai citu CYP 3A4 aknu enzīmu/P-glikoproteīna induktoru lietošana, ārstam atkārtoti jānovērtē RISPOLEPT deva.

Fluoksetīns un paroksetīns - CYP 2D6 inhibitori – paaugstina risperidona koncentrāciju plazmā, bet ietekme uz aktīvo antipsihotisko frakciju ir mazāka. Paredzams, ka arī citi CYP 2D6 inhibitori, piemēram, hinidīns, var līdzīgā veidā ietekmēt risperidona koncentrāciju plazmā. Kad tiek sākta vai pārtraukta vienlaicīga fluoksetīna vai paroksetīna lietošana, ārstam atkārtoti jānovērtē RISPOLEPT deva.

Verapamils, CYP 3A4 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 nenozīmīgi. Eritromicīns - CYP 3A4 inhibitors – nemaina risperidona un aktīvās antipsihotiskās frakcijas farmakokinētiku.

Kombinēta psihostimulantu (piemēram, metilfenidāta) un RISPOLEPT lietošana bērniem un pusaudžiem nemainīja RISPOLEPT farmakokinētiku un efektivitāti.

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

Iekšķīgi lietojamā RISPOLEPT 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 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav adekvātu datu par risperidona lietošanu grūtniecēm.

Risperidons nebija teratogēns pētījumos dzīvniekiem, taču tika novērota cita veida reproduktīvā toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Jaundzimušajiem, kas grūtniecības trešajā trimestrī bijuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tostarp RISPOLEPT) iedarbībai, pēc piedzimšanas ir lielāks nevēlamu blakusparādību, tostarp dažādas smaguma pakāpes un ilguma ekstrapiramidālu un/vai abstinences simptomu, risks. Ir aprakstīts uzbudinājums, hipertonijs, hipotonija, trīce, miegainība, elpošanas traucējumi vai zīšanas traucējumi. Tādēļ šādi jaundzimušie rūpīgi jānovēro.

RISPOLEPT nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav noteikti nepieciešams. Ja grūtniecības laikā lietošana ir jāpārtrauc, to nedrīkst darīt pēkšņi.

Zīdīšana

Pētījumos dzīvniekiem risperidons un 9-hidroksi-risperidons izdalās pienā. Pierādīts, ka risperidons un 9-hidroksi-risperidons izdalās arī mātes pienā nelielā daudzumā. Nav pieejami dati par nevēlamām reakcijām zīdaiņiem, ko baro ar mātes pienu. Tāpēc zīdīšanas priekšrocības jānovērtē, salīdzinot ar iespējamo risku bērnam.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

RISPOLEPT maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jo tas iedarbojas uz nervu sistēmu un redzi (skatīt apakšpunktu 4.8). Tāpēc pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, līdz top zināma viņu individuālā jutība.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

Par tālāk minētajām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas. Izmantoti šādi termini un biežuma iedalījums: 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 no pieejamajiem klīnisko pētījumu datiem).

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

Blakusparādības pa sistēmas orgānu grupām un pēc biežuma

Izmeklējumi

<i>Bieži</i>	Paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs ^a , ķermeņa masas palielināšanās.
<i>Retāk</i>	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, novirzes elektrokardiogrammā, paaugstināts transamināžu līmenis ^f , samazināts balto asinsķermenīšu skaits, paaugstināta ķermeņa temperatūra, palielināts eozinofilo leukocītu skaits, pazemināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts kreatīnifosfokināzes 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>	Neitropēnija, 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>	Nereaģēšana uz kairinājumiem, apziņas zudums, sinkope, nomākts apziņas līmenis, cerebrovaskulāri traucējumi, tranzitora išēmijas lēkme, dizartrijs, modrības traucējumi, hipersomnija, ortostatiskais reibonis, līdzsvara traucējumi, tardīvā diskinēzija, runas traucējumi, koordinācijas traucējumi, hipoestēzija, disgeizija.

Reti Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, diabētiskā koma, cerebrovaskulāri traucējumi, cerebrāla išēmija, kustību traucējumi, galvas trīce.

Acu bojājumi

Bieži Redzes miglošanās
Retāk Konjunktivīts, acu hiperēmija, izdalījumi no acīm, acu tūska, sausas acis pastiprināta asarošana, fotofobija.
Reti Samazināts redzes asums, acu bolišana, glaukoma.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk Ausu sāpes, troksnis ausīs.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži Aizdusa, deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns, faringolaringeālas sāpes
Retāk Sēkšana, aspirācijas pneimonija, sastrēgums plaušās, elpošanas traucējumi, trokšņi plaušās, sastrēgums elpceļos, disfonija.
Reti Miega apnojas sindroms, hiperventilācija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži Vemšana, caureja, aizcietējums, slikta dūša, vēdersāpes, dispepsija, sausa mute, diskomforta sajūta kuņģī.
Retāk Disfāģija, gastrīts, izkārnījumu nesaturēšana, fekaloma.
Reti Zarnu obstrukcija, pankreatīts, lūpu tūska, heilīts.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Bieži Enurēze
Retāk Urīna aizture, dizūrija, urīna nesaturēšana, pollakiūrija.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži Izsitumi, eritēma.
Retāk Angioneirotiska tūska, ādas bojājumi, ādas slimība, nieze, akne, ādas krāsas maiņa, alopēcija seborejisks dermatīts, sausa āda, hiperkeratoze.
Reti Blaugznas

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži Artralģija, muguras sāpes, sāpes ekstremitātē.
Retāk Muskuļu vājums, mialģija, kakla sāpes, locītavu pietūkums, patoloģiska poza, locītavu stīvums, skeleta muskuļu sāpes krūtīs.
Reti Rabdomiolīze

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Reti Neatbilstoša antidiurētiskā hormona sekrēcija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži Pastiprināta ēstgriba, pavājināta ēstgriba.
Retāk Cukura diabēts^c, anoreksija, polidipsija, hiperglikēmija, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs.
Reti Hipoglikēmija
Ļoti reti Diabētiskā ketoacidoze
Nav zināms Ūdens intoksikācija

Infekcijas un infestācijas

Bieži 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, ortostatiska 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
-------------	--------

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

<i>Nav zināms</i>	Preparāta abstinences sindroms jaundzimušajam
-------------------	---

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>	Anorgazmija, truluma afekts.

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

^b Var rasties ekstrapiramidāli traucējumi: parkinsonisms (pastiprināta siekalu izdalīšanās, skeleta muskuļu stīvums, parkinsonisms, siekalošanās, “zobrata” rigiditāte, bradikinēzija, hipokinēzija, “maskas” seja, muskuļu sasprindzinājums, akinēzija, kakla mugurējās daļas rigiditāte, muskuļu rigiditāte, parkinsonisma gaita un patoloģisks glabellārais reflekss), akatīzija (akatīzija, nemiers, hiperkinēzija un nemierīgo kāju sindroms), trīce, diskinēzija (diskinēzija, muskuļu raustīšanās, horeoatetoze, atetoze un mioklonuss), distonija. Distonija ietver distoniju, muskuļu spazmas, hipertoniju, 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 trīci un parkinsonisku miera trīci. Jāatzīmē, ka aptverts plašāks simptomu loks, kas noteikti nav ar ekstrapiramidālu izcelsmi.

^c 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.

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

Papildus blakusparādības, par kurām ziņots RISPOLEPT CONSTA lietošanas gadījumā, bet ne iekšķīgi lietojamā RISPOLEPT lietošanas gadījumā, pa sistēmas orgānu grupām

Izmeklējumi

Ķermeņa masas samazināšanās, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Sirds funkcijas traucējumi

Bradikardija

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 lietošanas gadījumā, pēcreģistrācijas periodā arī risperidona lietošanas gadījumā ziņots par ļoti retiem QT intervāla pagarināšanās gadījumiem. Citas antipsihotisko līdzekļu, kuri pagarina QT intervālu, izraisītas blakusparādības sirdī 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 RISPOLEPT un placebo ārstēto pieaugušo šizofrēnijas slimnieku daļa, kas sasniedza ķermeņa masas pieauguma kritēriju $\geq 7\%$ ķermeņa masas, tika salīdzināta 6 – 8 nedēļu placebo kontrolētu pētījumu apkopojumā, atklājot statistiski nozīmīgi biežāku ķermeņa masas palielināšanos RISPOLEPT grupā (18%), salīdzinot ar placebo grupu (9%). Placebo kontrolētu 3 nedēļu pētījumu pieaugušiem pacientiem ar akūtu māniju apkopojumā ķermeņa masas palielināšanās biežums $\geq 7\%$ beigās RISPOLEPT (2,5%) un placebo grupās (2,4%) bija līdzīgs, un aktīvās kontroles grupā bija nedaudz lielāks (3,5%).

Bērnu un pusaudžu grupā 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 pieņemamas par aptuveni 5 kg gadā.

Papildus informācija par īpašām grupām

Tālāk 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 attiecīgi 1,4% un 1,5% gados vecākiem pacientiem ar demenci. Papildus gados vecākiem pacientiem ar demenci ar $\geq 5\%$ sastopamību un vismaz divas reizes biežāk nekā citu vecuma grupu pieaugušiem pacientiem ziņots par šādām blakusparādībām: urīnceļu infekcija, perifēra tūska, letarģija un klepus.

Pediatriskā populācija

Parasti ir paredzams, ka bērniem nevēlamās blakusparādības būs līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem.

Bērnu vecuma pacientiem (5 – 17 gadus veciem) ar $\geq 5\%$ 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.

Ilgstošas risperidona lietošanas ietekme uz dzimumnobriešanu un auguma garumu nav pietiekami pētīta (skatīt apakšpunktu 4.4 “Bērni un pusaudži”).

4.9 Pārdozēšana*Simptomi*

Kopumā ziņotās pazīmes un simptomi ir tie, ko izraisa pārspīlēta zināmā risperidona farmakoloģiskā iedarbība. Tie ir miegainība un sedācija, tahikardija un hipotensija, un ekstrapiramidālie simptomi. Pārdozēšanas gadījumā ziņots par QT intervāla pagarināšanos un krampjiem. Kombinētas RISPOLEPT un paroksetīna pārdozēšanas gadījumā ziņots par *torsade de pointes*.

Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā vienlaicīgas vairāku zāļu pārdozēšanas varbūtība.

Ārstēšana

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

RISPOLEPT 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, ATK 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 nedēļu 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, 6, 10 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, 4, 8, 12 un 16 mg dienā, lietojot divas reizes dienā), 4, 8 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 un 8 mg dienā, lietojot divas reizes dienā), abas risperidona devu grupas bija pārākas nekā placebo vairāku PANSS raksturlielumu, to vidū 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 nejaušināti iedalīti 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 (sākmdeva 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 sākumstāvokli. 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. Iespējama neveiksmes skaidrojums šajā pētījumā bija karbamazepīna izraisītā risperidona un 9-hidroksi-risperidona klīrensa indukcija, kāpēc 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, 1 un 2 mg dienā. Divos elastīgu devu pētījumos bija risperidona devu grupas robežās attiecīgi no 0,5 līdz 4 mg dienā un no 0,5 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. (Skatīt arī apakšpunktu 4.4)

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 sākumstāvokli.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Risperidons tiek metabolizēts līdz 9-hidroksi-risperidonam, kuram ir tāda pati farmakoloģiska darbība kā risperidonam (skatīt *Biotransformācija un eliminācija*).

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 tableti ir 94% (CV=10%), salīdzinot ar šķīdumu. Uzsūkšanos neietekmē uzturs, tāpēc risperidonu var lietot gan ēšanas laikā, gan atsevišķi. Risperidona līdzsvara koncentrācija vairumam pacientu tiek sasniegta 1 dienā. 9-hidroksi-risperidona līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4 - 5 lietošanas dienām.

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

Risperidonu CYP 2D6 metabolizē līdz 9-hidroksi-risperidonam, kuram ir risperidonam līdzīga farmakoloģiska darbība. Risperidons kopā ar 9-hidroksi-risperidonu veido aktīvo antipsihotisko frakciju. CYP 2D6 ir pakļauts ģenētiskam polimorfismam. Spēcīgi CYP 2D6 metabolizētāji strauji pārvērš risperidonu par 9-hidroksi-risperidonu, bet vāji CYP 2D6 metabolizētāji pārvērš to krietni lēnāk. Lai gan spēcīgi metabolizētāji rada mazāku risperidona un lielāku 9-hidroksi-risperidona koncentrāciju nekā vāji metabolizētāji, kopējā risperidona un 9-hidroksi-risperidona farmakokinētika (proti, aktīvā antipsihotiskā frakcija) pēc vienas un vairāku devu lietošanas ir līdzīga stipriem un vājiem CYP 2D6 metabolizētājiem.

Cits risperidona metabolisma ceļš ir N-dealkilēšanās. *In vitro* pētījumi cilvēku aknu mikrosomās parādīja, ka risperidons klīnisko nozīmīgā koncentrācijā būtiski neinhibē citohroma P450 izozīmu, to vidū CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 un CYP 3A5 metabolizētu zāļu metabolismu. Vienu nedēļu pēc lietošanas 70% devas tiek izvadīts urīnā un 14% izkārnījumos. Urīnā risperidons plus 9-hidroksi-risperidons veido 35 - 45% devas. Atlikusī daļa ir neaktīvi metabolīti. Pēc perorālas lietošanas psihotiskiem pacientiem risperidons tiek izvadīts ar aptuveni 3 stundu eliminācijas pusperiodu. 9-hidroksi-risperidona un aktīvās antipsihotiskās frakcijas eliminācijas pusperiods ir 24 stundas.

Linearitāte

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 vidēji par 43% ir 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-hidroksi-risperidona 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 drošību

(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 D₂-receptorus bloķējoša darbība. Bez tam audu kultūru pētījumi liecina, ka cilvēka krūts audzēju šūnu augšanu var veicināt prolaktīns. Risperidons žurkām un trušiņiem nebija teratogēns. Žurku reprodukcijas pētījumos ar risperidonu tika novērota nelabvēlīga ietekme uz vecāku pārošanās uzvedību un uz dzimšanas svaru un pēcnācēju dzīvildzi. Žurkām risperidona intrauterīna ietekme bija saistīta ar kognitīvu deficītu pieaugušā vecumā. Citi dopamīna antagonisti, lietoti grūšņiem dzīvniekiem, izraisījuši negatīvu iedarbību uz iemaņu apguvi un motoro pēcnācēju attīstību. Toksicitātes pētījumā ar juvenilām žurkām tika novērota palielināta mazuļu mirstība un kavēta fiziskā attīstība. 40 nedēļas ilgā pētījumā ar juveniliem suņiem aizkavējās dzimumnobriešana. Pamatojoties uz AUC, suņiem iedarbības intensitāte, kas 3,6 reizes pārsniedz iedarbības intensitāti pēc lietošanas pa 1,5 mg dienā pusaudžiem, neietekmēja garo kaulu augšanu, tomēr ietekme uz garajiem kauliem un dzimumnobriešanu tika novērota, ja pēc lietošanas iedarbības intensitāte 15 reizes pārsniedza iedarbības intensitāti pusaudža organismā.

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 D₂ 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

Rispolept 1 mg apvalkotās tabletes:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Mikrokristāliska celuloze (E460)

Hipromeloze 2910 15 mPa.s (E464)

Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Hipromeloze 2910 5 mPa.s (E464)

Propilēnglikols (E490)

Rispolept 2 mg apvalkotās tabletes:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Mikrokristāliska celuloze (E460)

Hipromeloze 2910 15 mPa.s (E464)

Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Hipromeloze 2910 15 mPa.s (E464)

Propilēnglikols (E490)

Titāna dioksīds (E171)

Talks (E553B)

Saulrieta dzeltenais FCF (E110)

Rispolept 3 mg apvalkotās tabletes:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Mikrokristāliska celuloze (E460)

Hipromeloze 2910 15 mPa.s (E464)

Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Hipromeloze 2910 5 mPa.s (E464)

Propilēnglikols (E490)

Titāna dioksīds (E171)

Talks (E553B)

Hinolīndzeltenais (E104)

Rispolept 4 mg apvalkotās tabletes:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Mikrokristāliska celuloze (E460)

Hipromeloze 2910 15 mPa.s (E464)

Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Hipromeloze 2910 5 mPa.s (E464)

Propilēnglikols (E490)

Titāna dioksīds (E171)

Talks (E553B)

Hinolīndzeltenais (E104)_

Indigotīndisulfonāta alumīnija laka (E132)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH-PE-PVDH/Al blisteri sastāv no 20 Tm alumīnija folijas ar 6 g/m² ar siltumu izolējošu apvalku un trīskāršas PVH 200 Tm, ABPE 25 Tm, PVHD 90 g/m² folijas.

Rispolept 1 mg, 2 mg, 3 mg un 4 mg apvalkotās tabletes iepakotas pa 10 tabletēm katrā blisterī. Blisteri iepakoti kartona kastītē (2 vai 6 blisteri katrā 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

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Lietuva

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Rispolept 1 mg apvalkotās tabletes: 98-0099
Rispolept 2 mg apvalkotās tabletes: 98-0100
Rispolept 3 mg apvalkotās tabletes: 98-0101
Rispolept 4 mg apvalkotās tabletes: 98-0102

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

1998.gada 25.februāris/2003.gada 17.marts/2008.gada 12.maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2012