

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100299
Разрешение №	П-9519, 30.04.2010
Оборудване №	/

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рисперидон Дженерикс 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
 Рисперидон Дженерикс 4 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Risperidon Generics 3 mg Orodispersible Tablets  
 Risperidon Generics 4 mg Orodispersible Tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100300
Разрешение №	П-9520, 30.04.2010
Оборудване №	/

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка Рисперидон Дженерикс 3 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 3 mg рисперидон (risperidone).

Всяка Рисперидон Дженерикс 4 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 4 mg рисперидон (risperidone).

Помощни вещества:

Всяка Рисперидон Дженерикс 3 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 2,40 mg аспартам (aspartame) и 0,021 mg сорбитол (sorbitol).

Всяка Рисперидон Дженерикс 4 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 3,20 mg аспартам (aspartame) и 0,028 mg сорбитол (sorbitol).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки, диспергиращи се в устата

Кръгли, леко изпъкнали, мраморно розови таблетки, диспергиращи се в устата

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Рисперидон Дженерикс е показан за лечение на шизофрения.

Рисперидон Дженерикс е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно разстройство.

Рисперидон Дженерикс е показан за краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, които са нечувствителни към нефармакологичните подходи и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.

Рисперидон Дженерикс е показан за краткосрочно симптоматично лечение (до 6 седмици) на персистираща поведенческа агресия при деца на възраст над 5 години и при юноши с диагноза съгласно критериите на DSM-IV, при които тежестта на агресивното или друго деструктивно поведение изисква фармакологично лечение. Фармакологичното лечение трябва да бъде неразделна част от по-широка програма за лечение, включваща психо-социална и образователна интеграция. Това е препоръчително ако рисперидон се предписва от специалист по детска неврология, детско-юношески психиатър или от лекари, добре запознати с лечението на поведенческо разстройство при деца и юноши.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

## Шизофрения

### *Възрастни*

Рисперидон Дженерикс може да се дава веднъж или два пъти дневно.

Пациентите трябва да започват с 2 mg рисперидон дневно. Дозата може да бъде повишена на вторият ден на 4 mg. В последствие дозата може да остане непроменена или да се индивидуализира по-натък, ако е необходимо. Повечето пациенти се чувстват добре при дневна доза между 4 и 6 mg. При някои пациенти може да е подходящо коригиране на дозата в продължение на по-дълъг период, както и по-ниска начална и поддържаща доза.

Дози над 10 mg дневно не са показали по-добър ефект от по-ниските дози и може да причинят по-честа проява на екстрапирамидна симптоматика. Безопасността на дози над 16 mg дневно не е оценявана, поради което те не се препоръчват.

### *Пациенти в старческа възраст*

Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с увеличение от 0,5 mg два пъти дневно до 1 или 2 mg два пъти дневно.

### *Деца и юноши*

Не се препоръчва употреба на рисперидон при деца и юноши под 18 годишна възраст с шизофрения поради недостатъчно данни за ефикасност.

## Манийни епизоди при биполарно разстройство

### *Възрастни*

Рисперидон Дженерикс трябва да се дава веднъж дневно, като се започне с 2 mg рисперидон. Коригиране на дозата, ако има показание за това трябва да се прави на интервали, не по-малки от 24 часа и то с увеличаване на дозата с 1 mg дневно. Рисперидон може да се прилага в гъвкаво дозиране в интервал от 1 до 6 mg дневно до оптимизиране на нивото на ефикасност и безопасност при всеки пациент. Дневна доза над 6 mg рисперидон не е изследвана при пациенти с манийни епизоди.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителното използване на Рисперидон Дженерикс трябва непрекъснато да се оценява и обосновава.

### *Пациенти в старческа възраст*

Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,5 mg два пъти дневно до 1 или 2 mg два пъти дневно. Тъй като клиничния опит при пациенти в старческа възраст е ограничен, употребата на продукта трябва да е внимателна.

### *Деца и юноши.*

Не се препоръчва употреба на рисперидон при деца и юноши под 18 годишна възраст с биполарна мания поради недостатъчно данни за ефикасност.

## Персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер

Препоръчва се начална доза от 0,25 mg два пъти дневно. При необходимост тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg два пъти дневно, но не по-често през 2

дни. При повечето пациенти оптималната доза е 0,5 mg два пъти дневно. Някои пациенти, обаче могат да се чувстват добре от доза до 1 mg два пъти дневно.

При пациенти с персистираща агресия при деменция на Алцхаймер, Рисперидон Дженерикс не трябва да се прилага повече от 6 седмици. По време на лечение пациентите трябва да се подлагат често и редовно на оценка и отново да се преценява необходимостта от продължаване на лечението.

### Поведенческо разстройство

*Деца и юноши на възраст от 5 до 18 години*

За пациенти с тегло  $\geq 50$  kg се препоръчва начална доза 0,5 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишаване от 0,5 mg веднъж дневно, не по-често през интервали от един ден ако е необходимо. За повече пациенти оптималната дозировка е 1 mg веднъж дневно. Някои пациенти, обаче могат да се чувстват добре от доза до 0,5 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 1,5 mg веднъж дневно. За пациенти с тегло  $< 50$  kg се препоръчва начална доза 0,25 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишаване от 0,25 mg веднъж дневно, не по-често през интервали от един ден ако е необходимо. За повече пациенти оптималната дозировка е 0,5 mg веднъж дневно. Някои пациенти, обаче могат да се чувстват добре от доза до 0,25 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 0,75 mg веднъж дневно.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителното лечение с Рисперидон Дженерикс трябва да се оценява периодично.

Рисперидон Дженерикс не се препоръчва при деца на възраст под 5 години, тъй като няма опит при деца по-малки от 5 години с такова разстройство.

### Увреждане на бъбреците и черния дроб

Пациентите с увреждане на бъбреците имат понижена способност да елиминират активната антипсихотична фракция, отколкото възрастните с нормална функция на бъбреците. Пациентите с увредена функция на черния дроб имат повишена концентрация на свободната фракция на рисперидон в плазмата.

Независимо от показанията, началната и следващите дозировки трябва да са намалени наполовина и коригирането на дозата трябва да бъде по-бавно при пациенти с увреждане на бъбреците или черния дроб.

Рисперидон Дженерикс трябва да се прилага внимателно при тези групи пациенти.

### Начин на приложение

Рисперидон Дженерикс е за перорално приложение. Приемането на храна не повлиява абсорбцията на Рисперидон Дженерикс.

Тъй като таблетките диспергиращи се в устата са лесно чупливи, те не трябва да се избутват през фолиото на блистера, като се натискат, тъй като това ще ги повреди. Фолиото покриващо таблетката се премахва чрез издърпване. След това таблетката се изважда, като се изсипва върху дланта. Таблетката трябва да се приеме веднага, след като се извади от блистера. Таблетката започва да се разпада секунди след като се постави върху езика и може да се приеме без вода. Таблетката не трябва да се разделя на две часни.

При прекратяване на лечението се препоръчва постепенно намаляване на дозата. Много рядко са описани остри симптоми при рязко прекъсване на лечение с високи дози антипсихотични

лекарствени продукти, включително гадене, повръщане, изпотяване и безсъние (вижте раздел 4.8). Може да се наблюдава възобновяване на психотичните симптоми и се съобщава за поява на неконтролирани двигателни разстройства (като напр. акатизия, дистония и дискинезия).

#### *Преминаване от други антипсихотици*

Когато е медицински оправдано се препоръчва постепенно спиране на предходното лечение, когато започва лечението с Рисперидон Дженерикс. Също така ако е медицински оправдано при преминаване на пациентите от антипсихотични лекарствени инжекционни продукти с депо действие се препоръчва лечението с Рисперидон Дженерикс да започне в деня на следващата инжекция от схемата. Необходимостта от продължаване на съществуващо антипаркинсоново лечение трябва периодично да се преразглежда.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Пациенти в старческа възраст с деменция:

##### *Обща смъртност*

Пациенти в старческа възраст с деменция, които са лекувани с атипични антипсихотици, са имали по-голяма смъртност, сравнение с тези, получавали плацебо, според един мета-анализ на данните от 17 контролирани клинични проучвания с атипични антипсихотици, включително рисперидон. В плацебо контролирани клинични проучвания с рисперидон при тази популация смъртността е била 4%, при пациентите лекувани с рисперидон, сравнение с 3,1% при пациентите, получавали плацебо. Съотношението на вероятности (95 % точен доверителен интервал) е било 1,21 (0,7; 2,1). Средната възраст на пациентите, които са починали е била 86 години (67-100).

##### *Едновременно приложение с фуросемид*

При плацебо-контролирани клинични проучвания с рисперидон при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани едновременно с фуросемид и рисперидон е била наблюдавана по-висока смъртност (7,3 %; средна възраст 89 години, диапазон от 75 до 97 г.), сравнение с пациенти лекувани само с рисперидон (3,1 %; средна възраст 84 години, диапазон от 70 до 96 г.) или само с фуросемид (4,1 %; средна възраст 80 години, диапазон от 67 до 90 г.). Увеличената смъртност при пациенти, лекувани с фуросемид и рисперидон беше наблюдавана при две от общо четири клинични проучвания. Едновременното приложение на рисперидон и други диуретици (главно тиазидни диуретици, приложени във високи дози) не води до сходни резултати.

Не е намерен патофизиологичен механизъм и няма последователен модел, който да обясни причината за наблюдаваната смъртност. Въпреки това трябва да се внимава и да се вземат предвид рисковете и ползите от тази комбинация или съпътстващо лечение с други мощни диуретици, преди да се вземе решение за нейното прилагане. Няма увеличена смъртност при пациенти, които приемат други диуретици, като съпътстващо лечение с рисперидон. Независимо от лечението, дехидратацията беше рисков фактор за смъртност и трябва внимателно да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

##### Нежелани мозъчно-съдови реакции (НМСР)

В плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция имаше значително по-висок процент (приблизително 3-кратно повишаване) на случаите на НМСР, като напр. инсулт (включително със смъртен изход) и преходни исхемични пристъпи при пациенти, лекувани с рисперидон, сравнение с пациенти, приемали плацебо (средна възраст 85

години; диапазон от 73 до 97 години). Данните събрани от 6 плацебо контролирани клинични проучвания, главно при пациенти в старческа възраст (> 65 години) с деменция показват, че НМСП (сериозни и несериозни, комбинирани) се проявяват при 3,3 % (33/1009) от пациентите, лекувани с рисперидон и при 1,2 % (8/712) от пациентите, приемащи плацебо. Отношението на вероятността (95 % точен доверителен интервал) беше 2,96 % (1,34; 7,50).

Механизмът на този повишен риск е неизвестен. Повишен риск не може да се изключи за други антипсихотици или други групи пациенти. Рисперидон Дженерикс трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Рискът от НМСП е значително по-висок при пациенти със смесен или съдов тип деменция, сравнение с деменция на Алцхаймер. Затова пациенти с друг тип деменция, различна от деменция на Алцхаймер, не трябва да се лекуват с рисперидон.

Лекарите трябва да преценят рисковете и ползите от приложението на Рисперидон Дженерикс при пациенти в старческа възраст с деменция, като вземат предвид прогностичните критерии за инсулт при всеки отделен пациент. Пациентите или хората, които се грижат за тях трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за признаци и симптоми на НМСП, като внезапна слабост или скованост на лицето, ръцете или краката и за проблеми с говора или зрението. Всички възможности за лечение трябва да се обмислят незабавно, включително преустановяване на лечението с рисперидон.

Рисперидон Дженерикс трябва да се използва за краткосрочно лечение на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, само като допълнение към нефармакологичните подходи, когато те имат ограничена ефективност, или не са ефикасни и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.

Пациентите трябва редовно да бъдат подлагани на преоценка, както и необходимостта от продължаване на лечението.

#### Ортостатична хипотензия

Поради алфа-блокиращото действие на рисперидон е възможна поява на (ортостатична) хипотензия, особено по време на началния период на адаптиране на дозата. Клинично значима хипотензия е наблюдавана в постмаркетинговия период, при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение. Рисперидон Дженерикс трябва да се прилага внимателно при пациенти, с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, нарушена проводимост, дехидратация, хиповолемия или мозъчно-съдова болест), а дозировката трябва да бъде постепенно адаптирана според препоръките (вижте раздел 4.2). Ако се появи хипотензия, трябва да се обмисли намаляване на дозата.

#### Тардивна дискинезия/Екстрапирамидни симптоми (ТД/ЕПС)

Лекарствените продукти действащи като антагонисти на допаминовите рецептори са свързани с причиняване на тардиева дискинезия, която се характеризира с ритмични неволеви движения предимно на езика и/или лицето. Появата на екстрапирамидна симптоматика е рисков фактор за тардиева дискинезия. Ако се появят признаци и симптоми на тардиева дискинезия трябва да се обмисли спирането на всички антипсихотици.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

При приложение на антипсихотици се съобщава за възникване на невролептичен малигнен синдром, който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на вегетативната нервна система, променено съзнание, повишени стойности на креатинфосфокиназата в серума. Допълнителни симптоми могат да бъдат миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. В този случай всички антипсихотици, включително и Рисперидон Дженерикс трябва да бъдат спрени.

### Паркинсонова болест и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва да преценят рисковете спрямо ползите, когато предписват антипсихотици, включително Рисперидон Дженоерикс на пациенти с Паркинсонова болест или деменция с телца на Lewy (DLB). Възможно е влошаване на Паркинсоновата болест от рисперидон. При двете групи съществува повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотичните лекарства; тези пациенти бяха изключени от клиничните проучвания. Проявата на тази повишена чувствителност може да включва объркване, obtundilatio, постурална нестабилност и чести падания, в допълнение към екстрапирамидните симптоми.

### Хипергликемия

Хипергликемия или обостряне на съществуващ диабет се съобщава в много редки случаи по време на лечение с рисперидон. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение на пациенти с диабет и на пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

### Хиперпролактинемия

Проучвания с тъканни култури показват, че разтежът на клетки при тумор на гърдата при човек може би се стимулира от пролактин. Макар, че не е ясна връзката с приложението на антипсихотици, доколкото е доказано в клинични и епидемиологични проучвания, препоръчва се повишено внимание при пациенти със значима анамнеза. Рисперидон Дженоерикс трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хиперпролактинемия и при пациенти с вероятност за пролактин зависими тумори.

### QT- интервал

В постмаркетинговите наблюдения много рядко се съобщава за удължаване на QT-интервала. Както и с другите антипсихотици трябва да се внимава, когато рисперидон се предписва на пациенти, с анамнеза за сърдечно-съдови заболявания, с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, брадикардия или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), тъй като това може да повиши рискът от ритъмни нарушения, както и при едновременна употреба на лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала.

### Припадъци

Рисперидон Дженоерикс трябва да се използва внимателно при пациенти, които имат анамнеза за припадъци или други състояния, които потенциално могат да намалят прага на припадъците.

### Приапизъм

По време на лечение с рисперидон може да се получи приапизъм поради неговия алфа-адренергичен блокиращ ефект.

### Регулиране на телесната температура

Смята се, че антипсихотиците разстройват способността на организма да регулира телесната температура. Добре е да се вземат съответни мерки, когато Рисперидон Дженоерикс се предписва на пациенти, които се излагат на състояния, които може да доведат до повишаване на телесната температура, например усилено физическо натоварване, излагане на голяма горещина, получаване на съпътстващо лечение с антихолинергична активност, дехидратиране.

### Деца и юноши

Преди да се предприше рisperидон на деца и юноши с поведенческо разстройство трябва цялостна оценка на физикалните и социални причини на агресивното поведение, като например причиняване на болка или несъответстващи на средата искания.

При тази група трябва внимателно да се следи седативният ефект на рisperидон, поради възможни последици върху способността за учене. Промяна на времето на прилагане на рisperидон може да подобри седативното въздействие върху вниманието на деца и юноши.

Рisperидон се свързва със средно увеличаване на телесното тегло и индекса на телесната маса (ИТМ). Промените в ръста при дългосрочни екстензивни отворени клинични проучвания са били в рамките на нормите, очаквани за възрастта. Ефектът върху половото съзряване и ръста при лечение с рisperидон продължително време не са адекватно проучени.

Поради потенциращите ефекти от продължителната хиперпролактинемия върху разтежа и половото съзряване при деца и юноши трябва да се прави редовна клинична оценка на ендокриния статус, включително измерване на ръст, тегло и полово съзряване, контрол на менструацията и други потенциално свързани с пролактина ефекти.

По време на лечение с рisperидон също редовно трябва да се следи за екстрапирамидна симптоматика и други двигателни нарушения.

За специфични препоръки на дозировката при деца и юноши вижте раздел 4.2.

Рisperидон Джeнерикс съдържа източник на фенилаланин (аспартам (E951)). Той може да е вреден за хора с фенилкетонурия.

Рisperидон Джeнерикс съдържа също сорбитол (E420). Пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Както при други антипсихотици, препоръчва се внимание при предписване на рisperидон с други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала, напр. клас Ia антиаритмитици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид), клас III антиаритмитици (напр. амиодарон, соталол), трициклически антидепресанти (напр. амитриптилин), четирициклически антидепресанти (напр. мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои антималярийни лекарства (напр. хинин, мефлоксин) и с лекарства, които причиняват електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия) или брадикардия, или такива, които инхибират метаболизма на рisperидон в черния дроб. Изброеният списък на продукти е примерен, а не изчерпателен.

##### *Възможност Рisperидон Джeнерикс се повлиява на други лекарствени продукти*

Рisperидон трябва да се употребява с внимание при комбинация с други продукти с централно действие, особено съдържащи алкохол, опиати, антихистамини и бензодиазепини, поради повишен риск от седиране.

Рisperидон може да антагонизира ефекта на леводопа и други допаминови агонисти. Ако тази комбинация се счита за необходима, особено при късен стадий на Паркинсонова болест трябва да се предприше най-ниската ефективна доза от участващите в комбинацията лекарствени продукти.

Клинично значима хипотензия е установена от постмаркетингови наблюдения при едновременно прилагане на рisperидон и антихипертензивно лечение.

Рisperидон не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на литий, валпроат, дигоксин или топирамат.

##### *Възможност други лекарствени продукти да повлияват на Рisperидон Джeнерикс*

Известно е, че карбамазепин намалява концентрацията на активната антипсихотична фракция на рисперидон в плазмата. Подобни ефекти може да се наблюдават напр. с рифампицин, фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробния ензим СУР 3А4, както и Р-гликопротеина. При започване или спиране на лечение с карбамазепин или с други индуктори на чернодробния ензим СУР 3А4/ Р-гликопротеина (Р-гр), лекарят трябва да преоцени дозировката на Рисперидон Дженерикс.

Флуоксетин и пароксетин, които са 2D6СУР инхибитори, повишават концентрацията на рисперидон в плазмата, но в по-малка степен тази на антипсихотичната фракция. Предполага се, че други инхибитори на СУР 2D6, като хинидин може да повлияят по подобен начин на концентрацията на рисперидон в плазмата. При започване или спиране на едновременно лечение с флуоксетин или пароксетин, лекарят трябва да преоцени дозировката на Рисперидон Дженерикс.

Верапамил, инхибитор на СУР 3А4 и на Р-гр повишава концентрацията на рисперидон в плазмата.

Галантамин и донепезил нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотичната фракция.

Фенотиазините, трицикличните антидепресанти и някои бета-блокери могат да повишават концентрацията на рисперидон в плазмата, но не и на активната антипсихотичната фракция. Амитриптилин не повлиява фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотичната фракция. Циметидин и ранитидин покачват бионаличността на рисперидон, но само незначително тази на активната антипсихотичната фракция. Еритромицин, който е инхибитор на СУР 3А4 не променя фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотичната фракция.

Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) и рисперидон при деца и юноши не повишава фармакокинетиката и ефикасността на рисперидон.

За покачване в смъртността при пациенти в старческа възраст с деменция, приемащи едновременно фуросемид вижте точка 4.4.

Едновременното перорално приемане на Рисперидон Дженерикс с палиперидон не се препоръчва, тъй като палиперидон е активният метаболит на рисперидон и комбинацията от двата продукта може да доведе до адитивен ефект на активната антипсихотична фракция.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Няма достатъчно данни за употребата на рисперидон при бременни жени. Съгласно постмаркетингови данни екстрапирамидна симптоматика при новородени е наблюдавана след употреба на рисперидон по време на последния триместър на бременността. За това новородените трябва да се наблюдават внимателно. Рисперидон не е тератогенен при изпитвания с животни, но са наблюдавани други видове токсичност върху репродуктивната система (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Следователно Рисперидон Дженерикс не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако е необходимо да бъде спряно по време на бременността, това не трябва да става изведнъж, а постепенно.

##### *Кърмене*

При изследвания върху животни е установено, че рисперидон и 9-хидрокси рисперидон се отделят в млякото. Установено е, че рисперидон и 9-хидроксирисперидон се отделят в малки количества и в кърмата. Няма налични данни за нежелани реакции при кърмачето. Следователно ползата от кърменето е по-голяма, сравнение с потенциалния риск за детето.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рисперидон Дженерикс може да има слаб или умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини, поради възможния ефект върху нервната система и зрението (вижте точка 4.8). Следователно пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не стане известна индивидуалната им чувствителност към лекарството.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (разпространение  $\geq 10\%$ ) са: паркинсонизъм, главоболие и безсъние.

По-долу са представени всички НЛР от клиничните проучвания и постмаркетинговите данни. Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, според следната класификация: много чести ( $>1/10$ ); чести ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); нечести ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ); редки ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ); много редки ( $<1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани лекарствени реакции по системо-органна класификация и честота

---

#### Лабораторни изследвания

- Чести:* Повишаване на пролактина в кръвта<sup>a</sup>, повишаване на теглото
- Нечести:* Удължаване QT интервала на кардиограмата, патологична електрокардиограма, повишаване на захарта в кръвта, повишаване в стойностите на трансминазите, намаляване на броя на левкоцитите, повишаване на телесната температура, повишаване на броя на еозинофилите, понижаване в стойностите на хемоглобина, повишаване на креатинфосфокиназата в кръвта.
- Редки:* Понижаване на телесната температура.

#### Сърдечни нарушения

- Чести:* Тахикардия
- Нечести:* Атриовентрикуларен блок, белодробен оток, предсърдно мъждене, синусова брадикардия, палпитации.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

- Нечести:* Анемия, тромбоцитопения.
- Редки:* Гранулоцитопения
- С неизвестна честота:* Агранулоцитоза

#### Нарушения на нервната система

- Много чести:* Паркинсонизъм<sup>b</sup>, главоболие
- Чести:* Акатизия<sup>b</sup>, световъртеж, тремор<sup>b</sup>, дистония<sup>b</sup>, сомнолентност, седирание, летаргия, дискинезия<sup>b</sup>
- Нечести:* Нереагиране на стимули, загуба на съзнание, синкоп, подтиснато ниво на съзнанието, мозъчно-съдов инцидент, преходен исхемичен пристъп, дизартрия, нарушение на вниманието, хиперсомния, световъртеж при изправено положение, нарушение на равновесието, късна дискинезия, нарушение на говора, нарушена координация, хипоестезия.
- Редки:* Невролептичен малигнен синдром, диабетна кома, мозъчно-съдово увреждане, мозъчна исхемия, двигателни нарушения

### **Нарушения на очите**

- Чести:* Неясно виждане  
*Нечести:* Конюнктивит, очна хиперемия, секрет от очите, оток на очите, сухота в очите, повишено сълзоотделяне, фотофобия  
*Редки:* Намалена зрителна острота, въртене на очите, глаукома

### **Нарушения на ухото и лабиринта**

- Нечести:* Болка в ухото, шум в ушите

### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

- Чести:* Диспнея, епистаксис, кашлица, секрет от носа, болка в ларинкса и фаринкса  
*Нечести:* Свиркане, аспирационна пневмония, белодробен застои, нарушение на дишането, хрипове, конгестия на дихателните пътища, дисфония  
*Редки:* Синдром на апнея по време на сън, хипервентилация

### **Стомашно-чревни нарушения**

- Чести:* Повръщане, диария, запек, гадене, болка в корема, диспепсия, сухота в устата, стомашен дискомфорт  
*Нечести:* Дисфагия, гастрит, фекална инконтиненция, фекалом  
*Редки:* Острукция на червата, панкреатит, оток на устните, хейлит

### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

- Чести:* Енуреза  
*Нечести:* Дизурия, уринна инконтиненция, полакиурия

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

- Чести:* Обрив, еритема  
*Нечести:* Ангиоедем, лезии по кожата, увреждане на кожата, сърбеж, акне, депигментиране на кожата, алопеция, себуреен дерматит, суха кожа, хиперкератоза  
*Редки:* Пърхут

### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

- Чести:* Артралгия, болка в гърба, болка в крайниците  
*Нечести:* Мускулна слабост, миалгия, болка във врата, оток на ставите, нарушение на стойката, скованост на ставите, болка в мускулите и костите на гръдния кош  
*Редки:* Рабдомиолиза

### **Нарушения на ендокринната система**

- Редки:* Несъответстваща секреция на антидиуретичен хормон

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

- Чести:* Повишен апетит, намелен апетит  
*Нечести:* Анорексия, полидипсия  
*Много редки:* Диабета кетоацидоза  
*С неизвестна честота:* Водна интоксикация

### **Инфекции и инфестации**

- Чести:* Пневмония, грип, бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища  
*Нечести:* Синусит, вирусни инфекции, инфекции на ухото, ангина, целулит, възпаление на средното ухо, инфекции на очите, локализираните инфекции, акародермит, инфекции на дихателните пътища, цистит, онихомикоза  
*Редки:* Хронично възпаление на средното ухо

### **Съдови нарушения**

*Нечести:* Хипотензия, ортостатична хипотензия, зачервяване

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

*Чести:* Температура, умора, периферни отоци, астения, болка в гърдите

*Нечести:* Оток на лицето, нарушаване на походката, абнормални усещания, неразположение, грипopodobни симптоми, жажда, дискомфорт в гърдите, студени тръпки

*Редки:* Генерализиран оток, хипотермия, абстинентен синдром, студени крайници

### **Нарушения на имунната система:**

*Нечести:* Свръхчувствителност

*Редки:* Лекарствена свръхчувствителност

*С неизвестна честота:* Анафилактична реакция

### **Хепато-билиарни нарушения**

*Редки:* Жълтеница

### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

*Нечести:* Аменорея, нарушена сексуална функция, еректилна дисфункция, неуспех на еякулацията, галакторея, гинекомастия, нередовна менструация, бяло течение

*Редки:* Приапизъм,

### **Психични нарушения**

*Много чести:* Безсъние

*Чести:* Тревожност, безпокойство, нарушение на съня

*Нечести:* Състояние на обърканост, мания, подтиснато либидо, апатия, нервност

*Редки:* Аноргазмия, притъпен афект

---

<sup>a</sup> Хиперпролактемия може в някои случаи да доведе до гинекомастия, нарушения на менструацията, аменорея, галакторея.

<sup>b</sup> Екстрапирамидни нарушения може да са: паркинсонизъм (обилна саливация, втвърдяване на селетната мускулатура, паркинсонизъм, лигавене, ригидност като зъбчато колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулно напрежение, акинезия, ригидност на врата, мускулна ригидност, паркинсонова подохка и абнормен рефлекс на глабелата), акатизия (акатизия, неспокойствие, хиперкинезия и синдром на неспокойния крак), тремор, дискинезия (дискинезия, мускулни потрпявания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония.

Дистонията включва дистония, мускулни спазми, хепертензия, тортиколис, неволеви мускулни контракции, контрактура на мускулите, блефароспазм, окулогирия, парализа на езика, спазми на лицето, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингиален спазъм, плеврототонус, спазъм на езика и скованост на челюстите. Треморът включва тремор и остатъчен паркинсонов тремор. Трябва да се отбележи, че са включени широк спектър от симптоми, но не е необходимо те да имат екстрапирамиден произход.

Представените по долу НЛР са свързани с рисперидон, които са определени като НЛР по време на клинични проучвания, с инжекционната форма на рисперидон с депо действие, но които не са определени като НЛР при клиничните проучвания с перорално приложение на рисперидон. В тях не са включени тези НЛР, които са свързани с инжекционната форма или парентералния начин на приложение на рисперидон.

Допълнителни НЛР съобщени при инжекционната форма на рисперидон с депо действие, но не и при пероралното му приложение по системо-органна класификация.

---

### **Лабораторни изследвания**

Понижаване на теглото, Покачване в стойностите на GGT, повишаване в стойностите на

чернодробните ензими.

#### **Сърдечни нарушения**

Брадикардия

#### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Неутропения.

#### **Нарушения на нервната система**

Парестезия, конвулсия

#### **Нарушения на очите**

Блефароспазм

#### **Нарушения на ухото и лабиринта**

Вертиго

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Зъбобол, спазъм на езика

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Екзема

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите**

Болка в седалищния мускул

#### **Инфекции и инфестации**

Инфекции на долните дихателни пътища, инфекции, гастроентерит, подкожен абсцес

#### **Нараняване и отравяне**

Падане

#### **Съдови нарушения**

Хипотензия

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Болка

#### **Психични нарушения**

Депресия

---

#### *Ефекти на класа*

Както и с всички други антипсихотици, в много редки случаи от постмаркетинговите данни има съобщения за удължаване на QT-интервала, след приложение на рисперидон. Други сърдечни ефекти от този клас, за които се съобщава при антипсихотиците, които удължават QT-интервала, включват камерна аритмия, камерна фибрилация, камерна тахикардия, внезапна смърт, сърдечен арест и Torsades de Pointes.

#### *Покачване на тегло*

При сравнение на групи възрастни пациенти, с шизофрения, отговарящи на критерия за покачване на тегло с  $\geq 7\%$  от телесното тегло, получаващи съответно рисперидон и плацебо в сборни 6 до 8 седмични плацебо контролирани клинични проучвания е установено статистически значимо по-голямо покачване на теглото при групата получавала рисперидон (18%), сравнение с групата, получавала плацебо (9%). При сборни плацебо контролирани проучвания в продължение на 3 седмици при възрастни пациенти с остра мания процентът на повишаване на теглото с  $\geq 7\%$  в

края на проучването е сравним при двете групи – рисперидон (2,5 %) и плацебо (2,4%) – и е малко по-висок при контролната група (3,5%).

В популацията на деца и юноши с поведенческо и други разстройства с деструктивно поведение, при дългосрочни проучвания, теглото се увеличава средно със 7,3 kg след лечение в продължение на 12 месеца. Очакваното покачване в теглото на здрави деца на възраст от 5 до 12 години е 3-5 kg/годишно. От 12 до 16 години това покачване на теглото от 3-5 kg/годишно се запазва при момичетата, докато момчетата наддават приблизително 5 kg/годишно.

#### Допълнителна информация за специални групи пациенти

Нежеланите лекарствени реакции при пациенти в старческа възраст с деменция или при деца, за които се съобщава по-често, отколкото при възрастни са представени по-долу:

##### *Пациенти в старческа възраст с деменция*

При клинични проучвания с пациенти в старческа възраст с деменция, като нежелани лекарствени реакции са съобщени преходни исхемични пристъпи и мозъчно-съдови инциденти с честота съответно от 1,4 % и 1,5 %. В допълнение следните нежелани лекарствени реакции са съобщени с честота  $\geq 5$  % при пациенти в старческа възраст с деменция, и които се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при другите възрастни пациенти: инфекции на пикочните пътища, периферни отоци, летаргия и кашлица.

##### *Педиатрични пациенти*

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции с честота  $\geq 5$  % при педиатрични пациенти (на възраст 5-17 години), и които се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при клинични проучвания при възрастни: сънливост/седиране, умора, главоболие, повишен апетит, повръщане, инфекции на горните дихателни пътища, назална конгестия, коремна болка, световъртеж, кашлица, температура, тремор, диария и енурезис.

## **4.9 Предозиране**

### *Симптоми*

Най-общо симптомите и признаците са тези, които са резултат от по-силно изразяване на известните фармакологични ефекти на рисперидон. Те включват сънливост и седиране, тахикардия и хипотензия и екстрапирамидни симптоми. При предозиране се съобщава за удължаване на QT интервала и за гърчове. За Torsades de Pointes се съобщава във връзка с комбинирано предозиране на рисперидон и пароксетин.

В случай на остро предозиране, трябва да се обсъди възможността да са включени множество лекарствени продукти.

### *Лечение*

Дихателните пътища трябва да се освободят и поддържат свободни, за да се осигури адекватен достъп на кислород и вентилация. Трябва да се обсъди промивка на стомаха (след интубиране, ако пациентът е в безсъзнание) и приложение на активен въглен заедно с лаксатив, само когато лекарството е прието преди по-малко от един час. Кардиоваскуларното наблюдаване трябва да започне незабавно и трябва да включва продължително ECG мониториране, за откриване на възможни аритмии.

Няма известен антидот за рисперидон. Поради това, лечението на предозиране на рисперидон е симптоматично. Хипотензията и циркулаторния колапс трябва да се лекуват с подходящи средства, като интравенозни течности и/или симпатомиметични продукти. В случай на тежка

екстрапирамидна симптоматика, трябва да се приложат антихолинергични лекарства. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат до възстановяване на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Други антипсихотици, АТС код: N05AX08

*Механизъм на действие*

Рисперидон е селективен моноаминергичен антагонист с уникални свойства. Той има висок афинитет към серотонинергичните 5-HT<sub>2</sub> и допаминергичните D<sub>2</sub> рецептори. Рисперидон също така се свързва с алфа<sub>1</sub>-адренергичните рецептори и с по-нисък афинитет с H<sub>1</sub> хистаминеричните и алфа<sub>2</sub> адренергични рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Въпреки, че рисперидон е мощен D<sub>2</sub> антагонист, за което се счита, че подобрява позитивните симптоми при шизофрения, той води до по-слабо подтискане на двигателната активност и по-слаба каталепсия, отколкото класическите антипсихотици. Балансирания централен серотонинов и допаминов антагонизъм може да намали вероятността за поява на екстрапирамидни нежелани лекарствени реакции и да разшири терапевтичното действие за повлияване на негативните и афективните симптоми на шизофренията.

*Фармакодинамични ефекти*

*Шизофрения*

Ефективността на рисперидон при краткосрочно лечение на шизофрения е установена в четири проучвания, с продължителност от 4 до 8 седмици, при над 2500 пациенти, които са отговаряли на критериите за шизофрения, определена в DMS-IV. В едно 6 седмично плацебо контролирано клинично проучване, което включва корегирани на дозата до 10 mg/ден, разделена на два приема дневно, рисперидон е бил с по-добър ефект, сравнение с плацебо по отношение на общия сбор от кратката психиатрична скала за оценка (BPRS). В едно 8 седмично плацебо контролирано клинично проучване с рисперидон в четири фиксирани дози (2, 6, 10 и 16 mg/ден, прилагани два пъти дневно) при всичките четири групи, рисперидон е бил с по-добър ефект, сравнение с плацебо по отношение на общия сбор по скалата за оценка на позитивни и негативни симптоми (PANSS). В едно 8 седмично клинично проучване с рисперидон, сравняващо дозите, включващо 5 фиксирани дози (1, 4, 8, 12 и 16 mg/ден, прилагани два пъти дневно), групите получавали рисперидон в дози 4, 8 и 16 mg/ден са имали по-добър ефект, сравнение с групата получавала рисперидон в доза 1 mg/ден по отношение на общия сбор по PANSS. В едно 4 седмично сравнително плацебо контролирано клинично проучване с рисперидон (сравняващо дозите 4 и 8 mg/ден, прилагани веднъж дневно) и при двете групи рисперидон е имал по-добър ефект, сравнение с плацебо по отношение на няколко от резултатите по PANSS и измерването на отговора (> 20 % намаление в общия сбор по PANSS). В едно по-дългосрочно клинично проучване с възрастни амбулаторни пациенти, които са отговаряли на критериите за шизофрения, определена в DMS-IV и които, при приложение на антипсихотична терапия са клинично стабилни поне за 4 седмици са били рандомизирани към група, получавала рисперидон в доза 2 до 8 mg/ден или към група, получавала халоперидол, в продължение на 1 до 2 години, за да бъдат наблюдавани за поява на рецидив. Пациентите, които са получавали рисперидон са имали значително по-дълъг период от време до рецидив, сравнение с групата пациенти получавали халоперидол.

*Манийни епизоди при биполарно разстройство*

Ефикасността на монотерапия с рисперидон при лечение на остри манийни епизоди свързани с биполарно разстройство I, беше представена с резултатите от три двойно слепи плацебо

контролирани клинични проучвания на монотерапия при приблизително 820 пациенти с биполарно разстройство I на основа на критериите на DMS-IV. В трите проучвания рисперидон в дози от 1 до 6 mg/ден (начална доировка 3 mg в две от проучванията и 2 mg в едно от проучванията) имаше значително по-добър ефект, сравнение с плацебо при предварително определения първичен краен срок, т.е. промяна в общия сбор от оценъчната скала за мания на Young (YMRS) от изходните стойности до третата седмица. Вторичните резултати за ефикасност бяха обикновено в съответствие с първичния резултат. Процентът от пациенти, които имат намаляване с  $\geq 50\%$  от общият сбор от YMRS от изходните стойности до третата седмица беше значително по-висок с рисперидон, отколкото с плацебо. Едно от трите проучвания включва група за лечение с халоперидол и 9 седмична двойно сляпа фаза на поддържащо лечение. Ефикасността е била поддържана по време на целият 9-седмичен период на поддържащото лечение. Промяната на общият сбор от YMRS от изходните стойности показва продължително подобрене и е сравнима за рисперидон и халоперидол на 12-та седмица.

Ефикасността на рисперидон в допълнение към стабилизаторите на настроението при лечението на остра мания е представена от резултатите от едно от двете триседмични двойно слепи клинични проучвания при приблизително 300 пациенти, които отговарят на критериите на DMS-IV за биполарно разстройство I. В едно 3-седмично клинично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg/ден, като се започва с 2 mg/ден, даван в допълнение към литий или валпроат, е бил с по-добър ефект от този на литий или валпроат, давани самостоятелно, при предварително определената първична крайна точка, т.е. промяната на общият сбор от YMRS от изходните стойности до третата седмица. При второ 3-седмично клинично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg/ден, като се започва с 2 mg/ден, даван заедно с литий, валпроат или карбамазепин не бил с по-добър ефект от този на литий, валпроат или карбамазепин, давани самостоятелно, при намаляване на резултата от YMRS. Едно от възможните обяснения за неуспеха на това проучване е било индукцията на клирънса на рисперидон и 9-хидрокси рисперидон от карбамазепин, което води до по-ниски терапевтични стойности на рисперидон и 9-хидрокси рисперидон. При изключване на групата с карбамазепин от post hoc анализа, рисперидон в комбинация с литий или валпроат има по-добър ефект от този на литий или валпроат, давани самостоятелно за намаляване на общият сбор от YMRS.

#### *Персистираща агресия при деменция*

Ефикасността на рисперидон при лечение на поведенчески и психотични симптоми при деменция (BPSD), което включва нарушаване в поведението, като агресивност, тревожност, психоза, активност или афективни нарушения бе представена от резултатите от 3 двойно слепи, плацебо контролирани клинични проучвания, в продължение на 12 седмици при 1150 пациенти в старческа възраст с деменция. Едното проучване е включвало фиксирани дози на рисперидон от 0,5; 1 и 2 mg/ден. Другите две са с променящи се дози, включват рисперидон в дози 0,5 до 4 mg/ден и 0,5 до 2 mg/ден съответно. Рисперидон показва статистически значима и клинично важна ефективност при лечение на агресия и по-малък ефект при лечение на възбуда и психоза при пациенти в старческа възраст с деменция [според оценката за патология на поведението в оценъчната скала за болестта на Алцхаймер (BEHAVE-AD) и в скалата на Cohen-Mansfield за възбуда (CMAI)]. Ефектът от лечението с рисперидон беше независим от резултата от проведеното мини изследване на психичния статус (MMSE) (и следователно от тежестта на деменцията); от седативните свойства на рисперидон; от наличието или липсата на психоза; от вида на деменцията-на Алцхаймер, съдова или смесена (вижте също точка 4.4).

#### *Поведенческо разстройство*

Ефикасността на рисперидон при кратковременно лечение на деструктивно поведение е представена от резултатите от 2 двойно слепи, плацебо контролирани клинични проучвания, при приблизително 240 пациенти на възраст от 5 до 12 години, с диагноза според DMS-IV разстройство с деструктивно поведение (DBD) и гранична интелектуална функция или леко или

умерено умствено изоставане/затруднение при учението. И при двете проучвания рисперидон в доза от 0,02 до 0,06 mg/kg/ден е показал значително по-добър ефект, сравнение с плацебо при предварително определената първична крайна точка, т.е. промяна от изходните стойности до 6-та седмица на резултатите от подskalата за Проблемното поведение от Формуляра за класиране на детското поведение на Nisonger (N-CBRF).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Рисперидон се абсорбира напълно след перорално приложение, като максималните концентрации в плазмата се достигат в рамките на 1-2 часа. Абсолютната бионаличност на рисперидон е 70 % (CV=25%). Относителната перорална бионаличност на рисперидон от таблетки е 94 % (CV=10%) сравнена с разтвор. Абсорбцията не се повлиява от приемането на храна, затова рисперидон може да се дава с или без храна. Равновесните стойности на рисперидон се достигат за 1 ден при повечето пациенти. Равновесните стойности на 9-хидрокси рисперидон се достигат за 4-5 дни от началото на дозирането.

### Разпределение

Рисперидон се разпределя бързо в организма. Обемът на разпределение е 1-2 l/kg. В плазмата, рисперидон се свързва с албумин и алфа<sub>1</sub>-кисел гликопротеин. Свързването на рисперидон с протеините в плазмата е 90%, а това на 9- хидроксирисперидон е 77%.

### Биотрансформация и елиминиране

Рисперидон се метаболизира от CYP 2D6 до 9-хидроксирисперидон, който има подобна фармакологична активност както рисперидон. Рисперидон и 9-хидроксирисперидон образуват активната антипсихотична фракция. CYP 2D6 е обект на генетичен полиморфизъм. Екстензивните CYP 2D6 метаболитори бързо превръщат рисперидон в 9-хидроксирисперидон, докато слабите CYP 2D6 метаболитори го превръщат много по-бавно. Въпреки, че екстензивните метаболитори имат по-ниска концентрация на рисперидон и по-висока концентрация на 9-хидроксирисперидон от слабите метаболитори, фармакокинетиката на рисперидон и 9-хидроксирисперидон в комбинация (т.е. активната антипсихотична фракция) след еднократна и многократна дозировка е сходна при екстензивните и слабите CYP 2D6 метаболитори.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилиране. Изследвания *In vitro* на човешки чернодробни микросоми показват, че рисперидон в клинично значима концентрация не инхибира значимо метаболизма на лекарствата, които се метаболизират от цитохром P450 изоензимите, включително CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Една седмица след приложение, 70 % от дозата се отделя с урината и 14% с фекалиите. В урината, рисперидон и 9-хидроксирисперидон представляват 35-45% от приложената доза. Останалото са неактивни метаболити. След перорално приемане при психотични пациенти рисперидон се елиминира с полуживот от около 3 часа. Елиминационният полуживот на 9-хидроксирисперидон и активната антипсихотична фракция е 24 часа.

### Линейност

Концентрациите на рисперидон в плазмата са пропорционални на дозата в терапевтичният и обхват.

### Пациенти в старческа възраст, пациенти с увреждане на функцията на черния дроб и бъбреците

Проучване на единична доза показва средно с 43 % по-високи концентрации на активната антипсихотична фракция в плазмата, 38 % по-дълъг полуживот и намален клирънс на активната



антипсихотична фракция с 30 % при пациенти в старческа възраст. Наблюдават се по-високи концентрации на активната антипсихотична фракция в плазмата и намален клирънс на активната антипсихотична фракция средно с 60 % при пациентите с бъбречна недостатъчност. Концентрациите на рисперидон в плазмата бяха нормални при пациенти с чернодробна недостатъчност, но средната стойност на свободната фракция на рисперидон в плазмата се повишава с около 35 %.

#### *Деца*

Фармакокинетиката на рисперидон, 9-хидроксирисперидон и на активната антипсихотична фракция при деца са подобни на тези при възрастни.

#### *Пол, раса и тютюнопушене*

Един фармакокинетичен анализ на пациентите не показва значимо повлияване на фармакокинетиката на рисперидон или на активната фракция от пола, расата или навиците за тютюнопушене.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучвания на (суб)хронична токсичност, при които дозировката започва при полово незрели плъхове и кучета, зависими от дозата ефекти бяха на лице в мъжкия и женския генитален тракт и млечните жлази. Тези ефекти са свързани с повишените концентрации на пролактин в серума, които са резултат от блокиращата активност на рисперидон спрямо допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Освен това, проучвания върху тъканни култури показват, че разтежа на клетки от тумор на гърдата при човек вероятно е стимулиран от пролактин. Рисперидон не е тератогенен при плъхове и зайни. При проучвания с рисперидон на репродукцията на плъхове са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху навиците за съвкупление на родителите, теглото на новородените и преживяемостта на поколението. При плъхове интрауретинната експозиция на рисперидон беше свързана с когнитивни дефицити в напреднала възраст. Други антагонисти на допамин, когато се дават на бременни животни причиняват отрицателни ефекти върху ученето и двигателното развитие на поколението. В серия от изследвания рисперидон не показва генотоксичност. При проучвания за канцерогенност при перорално приложение на рисперидон върху мишки и плъхове са наблюдавани увеличаване на аденомите на хипофизата (при мишки), на аденомите на ендокриния панкреас (при плъхове) и на аденомите на млечните гърди (и при двата вида). Тези тумори могат да бъдат свързани с удължения антагонизъм към допаминовите D<sub>2</sub> рецептори и с хиперпролактинемията. Значението на тези находки на тумори при гризачи по отношение на риска при хора не е известно. *In vitro* и *in vivo* модели с животни, показват, че високи дози рисперидон може да предизвикат удължаване на QT-интервала, който теоретично се свързва с повишен риск за Torsades de Pointes при пациентите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол

Основен бутил метакрилат съполимер

Повидон K25

Микрокристална целулоза

Ниско субституирана хидроксипропилцелулоза

Аспартам (E951)

Кросповидон

Железен оксид, червен (E172)

Аромат на джоджен

Ментов аромат (съдържащ предимно сорбитол (E420), левоментол)

Калциев силикат

Магнезиев стеарат

**6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**6.5 Данни за опаковката**

Блистер (OPA/Al /PVC/Al) с перфорирани гнезда в картонена опаковка, съдържаща 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60, 84, 90, 100, 180 и 200 таблетки, диспергиращи се в устата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Не пипайте таблетките с влажни ръце, тъй като те могат да се повредят.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Ltd, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Великобритания

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рисперидон Дженерикс 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата:

Рисперидон Дженерикс 4 mg таблетки, диспергиращи се в устата:

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2010