

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Risperidon Vipharm 1 mg potahované tablety

Risperidon Vipharm 2 mg potahované tablety

Risperidon Vipharm 3 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Risperidon Vipharm 1 mg potahované tablety obsahuje risperidonum 1 mg.

Jedna tableta přípravku Risperidon Vipharm 2 mg potahované tablety obsahuje risperidonum 2 mg.

Jedna tableta přípravku Risperidon Vipharm 3 mg potahované tablety obsahuje risperidonum 3 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta přípravku Risperidon Vipharm 1 mg potahované tablety obsahuje 117,8 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta přípravku Risperidon Vipharm 2 mg potahované tablety obsahuje 116,8 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta přípravku Risperidon Vipharm 3 mg potahované tablety obsahuje 115,8 mg monohydrátu laktózy.

Přípravek Risperidon Vipharm 2 mg potahované tablety obsahuje oranžovou žlut' (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

1 mg: Bílé oválné potahované tablety 11 x 5,5 mm, s oboustrannou půlicí rýhou. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

2 mg: Oranžové oválné potahované tablety 11 x 5,5 mm, s oboustrannou půlicí rýhou. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

3 mg: Žluté oválné potahované tablety 11 x 5,5 mm, s oboustrannou půlicí rýhou. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Risperidon Vipharm je indikován k léčbě schizofrenie.

Risperidon Vipharm je indikován k léčbě středně závažných až závažných manických epizod provázejících bipolární poruchy.

Risperidon Vipharm je indikován ke krátkodobé léčbě (do 6 týdnů) přetrvávající agrese u pacientů se středně závažnou až závažnou Alzheimerovskou demencí, kteří neodpovídají na nefarmakologické postupy a u kterých hrozí riziko sebepoškození nebo poškození ostatních.

Risperidon Vipharm je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě (až do 6 týdnů) přetrvávající agrese při poruchách chování u dětí od 5 let věku a dospívajících s podprůměrnými intelektuálními funkcemi nebo mentální retardací diagnostikovanými na základě DSM-IV kritérií, u kterých závažnost agresivity nebo jiné formy destruktivního chování vyžadují farmakologickou léčbu. Farmakologická léčba musí být součástí rozsáhlého léčebného programu, který zahrne i psychosociální a vzdělávací intervence. Doporučuje se, aby byl risperidon

předepsán specialistou v dětské neurologii a psychiatrii pro děti a dospívající nebo lékařem, který je dobře seznámen s léčbou disruptivních poruch chování u dětí a dospívajících.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Další léčivé přípravky obsahující risperidon jsou dostupné od jiných farmaceutických firem ve formě perorálního roztoku 1 mg/ml s možností rozdělení na dávky 0,25 mg.

### Schizofrenie

#### *Dospělí*

Risperidon Vipfarm je možno užívat jednou či dvakrát denně.

Obvyklá úvodní dávka je 2 mg denně. Druhý den je možno dávku zvýšit na 4 mg denně. Dávka může být ponechána na této úrovni nebo může být v případě potřeby dále individuálně upravena. Pro většinu pacientů je optimální dávka 4 – 6 mg denně. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace, nižší úvodní dávka i udržovací dávka.

Dávky nad 10 mg denně již neprokázaly vyšší účinnost než nižší dávky a nadto mohou vést ke zvýšenému výskytu extrapyramidových symptomů. Bezpečnost dávek nad 16 mg denně nebyla hodnocena a proto by dávky nad tuto úroveň neměly být podávány.

#### *Starší lidé*

Doporučuje se úvodní dávka 0,5 mg dvakrát denně. Tuto dávku je možné dále individuálně přizpůsobit zvyšováním o 0,5 mg dvakrát denně na dávku 1-2 mg dvakrát denně.

#### *Pediatrická populace*

Nedoporučuje se podávat risperidon dětem a dospívajícím do 18 let trpícím schizofrenií vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti.

#### *Bipolární porucha, manické epizody*

#### *Dospělí*

Risperidon Vipfarm by se měl podávat v úvodní dávce 2 mg jednou denně. Tuto dávku je možno dále individuálně upravovat zvyšováním ne více než o 1 mg denně v nejméně 24hodinových intervalech. Risperidon může být podán v dávce od 1 do 6 mg denně, s optimalizací podle účinnosti a individuální snášenlivosti každého pacienta. Dávky nad 6 mg risperidonu nebyly u pacientů s manickými epizodami zkoušeny.

Jako u všech symptomatických terapií, je potřeba i pokračování léčby přípravkem Risperidon Vipfarm pravidelně přehodnocovat a odůvodňovat.

#### *Starší lidé*

Doporučuje se úvodní dávka 0,5 mg dvakrát denně. Tuto dávku je možné dále individuálně přizpůsobit zvyšováním o 0,5 mg dvakrát denně na dávku 1-2 mg dvakrát denně. Jelikož jsou klinické údaje o léčbě starších pacientů omezené, doporučuje se zvýšená opatrnost.

#### *Pediatrická populace*

Nedoporučuje se podávat risperidon dětem a dospívajícím do 18 let s bipolární manickou poruchou vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti.

### Přetrvávající agresivita u pacientů se středně závažnou až těžkou Alzheimerovskou demencí

Doporučuje se úvodní dávka 0,25 mg dvakrát denně. Je-li to potřeba, je dále možné tuto dávku individuálně upravit zvyšováním o 0,25 mg dvakrát denně každý druhý den. Pro většinu pacientů je optimální dávkou 0,5 mg dvakrát denně. Někteří pacienti mohou nicméně vyžadovat dávku až 1 mg dvakrát denně.

U pacientů s přetrvávající agresivitou při Alzheimerově demenci by neměl být Risperidon Vipfarm používán déle než 6 týdnů. Během léčby je potřeba pacienta často a pravidelně sledovat a přehodnocovat potřebu pokračování v léčbě.

### Poruchy chování

#### *Děti a dospívající od 5 do 18 let*

Pro pacienty vážící  $\geq 50$  kg se doporučuje se úvodní dávka 0,5 mg jednou denně. Tuto dávku je možné v případě potřeby dále individuálně upravit zvyšováním o 0,5 mg jednou denně každý druhý den. Optimální dávka pro většinu pacientů je 1 mg jednou denně. Některé pacienty lze efektivně léčit dávkou 0,5 mg jednou denně, zatímco u jiných nemocných může být nutná dávka 1,5 mg jednou denně.

Pro pacienty vážící  $< 50$  kg se doporučuje se úvodní dávka 0,25 mg jednou denně. Tuto dávku je možné v případě potřeby dále individuálně upravit zvyšováním o 0,25 mg jednou denně každý druhý den. Optimální dávka pro většinu pacientů je 0,5 mg jednou denně. Některé pacienty lze efektivně léčit dávkou 0,25 mg jednou denně, zatímco u jiných nemocných může být nutná dávka 0,75 mg jednou denně.

Jako u každé symptomatické léčby je nutné pokračování léčby přípravkem Risperidon Vipfarm pravidelně přehodnocovat a odůvodňovat.

Risperidon Vipfarm se nedoporučuje používat u dětí mladších 5 let, jelikož u této věkové skupiny s touto diagnózou nejsou žádné zkušenosti s podáváním.

### Porucha funkce jater a ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší schopnost vyloučit aktivní antipsychotickou frakci než dospělí s normální funkcí ledvin. Pacienti s poruchou funkce jater vykazují nárůst koncentrace volné frakce risperidonu v plazmě.

Nezávisle na indikaci by proto měly být úvodní i následující dávky poloviční a titrace dávky by u těchto pacientů měla být pomalejší.

Risperidon Vipfarm by měl být této skupině pacientů podáván s opatrností.

### Způsob podání

Risperidon Vipfarm je určen k perorálnímu podání. Jídlo neovlivňuje absorpci přípravku Risperidon Vipfarm.

Při přerušení léčby je doporučeno vysazovat přípravek postupně. Po náhlém vysazení vysokých dávek antipsychotik byly velmi vzácně pozorovány akutní abstinenční příznaky zahrnující nauzeu, zvracení, pocení a nespavost (viz bod 4.8). Může se také objevit návrat psychotických příznaků a byl hlášen výskyt mimovolních poruch pohybu (jako např. akatizie, dystonie a dyskineze).

### *Převedení z jiných antipsychotik*

Tam, kde je to medicínsky odůvodněné, doporučuje se postupné vysazování předchozí léčby zároveň se zahájením léčby přípravkem Risperidon Vipfarm. U pacientů, kteří přecházejí na terapii přípravkem Risperidon Vipfarm z léčby depotními neuroleptiky, zahájí se podávání místo další plánované injekce depotního neuroleptika. Potřeba pokračování antiparkinsonické terapie by měla být pravidelně přehodnocována.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Starší lidé s demencí

#### *Zvýšená mortalita u starších lidí s demencí*

V meta-analýze 17 kontrolovaných studií atypických antipsychotik včetně risperidonu byla u starších pacientů s demencí léčených atypickými antipsychotiky zvýšena mortalita ve srovnání s placebem. V placebem kontrolovaných studiích s risperidonem u této populace byla mortalita v ramenu s risperidonem 4,0 % proti 3,1 % ve skupině s placebem. Poměr odds ratio (při 95% intervalu spolehlivosti) činil 1,21 (0,7; 2,1). Průměrný věk pacientů, kteří zemřeli, byl 86 let (rozmezí 67-100). Údaje ze dvou velkých observačních studií ukázaly, že starší lidé s demencí, kteří jsou léčeni konvenčními antipsychotiky, mají také mírně zvýšené riziko úmrtí v porovnání s neléčenými lidmi. Nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by umožnily přesně odhadnout rozsah rizika, a příčina zvýšení tohoto rizika není známa. Míra, do jaké by zjištěná zvýšená mortalita v observačních studiích mohla být přisouzena antipsychotickému léku oproti určitým charakteristikám pacientů, není jasná.

#### *Současné podávání s furosemidem*

V placebem kontrolovaných studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byla léčba furosemidem a risperidonem spojena s vyšším výskytem mortality (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozmezí 75-97) v porovnání s léčbou samotným risperidonem (3,1 %; průměrný věk 84 let, rozmezí 70-96) nebo furosemidem (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozmezí 67-90). Zvýšená úmrtnost u pacientů léčených kombinací risperidonu a furosemidu byla pozorována u dvou ze čtyř klinických studií. Současné podávání risperidonu s jinými diuretiky (zvláště s thiazidovými diuretiky užívanými v nízkých dávkách) nebylo s podobným nálezy spojováno.

Nebyl identifikován žádný patofyziologický mechanismus k vysvětlení těchto nálezů a žádný konzistentní vzorec příčiny úmrtí. Je zapotřebí věnovat této kombinaci zvýšenou pozornost a před zahájením léčby posoudit riziko a prospěch léčby stejně jako při kombinované léčbě s jinými silnými diuretiky. Zvýšená mortalita nebyla pozorována u pacientů léčených jinými diuretiky v kombinaci s risperidonem. Nezávisle na léčbě byla obecným rizikovým faktorem mortality dehydratace a je proto zapotřebí jí u starších pacientů s demencí důsledně zamezit.

#### Cerebrovaskulární nežádoucí příhody (CVAE)

V randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno přibližně trojnásobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích příhod u populace s demencí při léčbě některými atypickými antipsychotiky. Data shromážděná ze šesti placebem kontrolovaných studií risperidonu provedených převážně se staršími pacienty (> 65 let) s demencí ukázala, že CVAE (závažné i nezávažné, kombinace) se vyskytly ve 3,3 % (33/1009) případů u pacientů léčených risperidonem a u 1,2 % (8/712) případů u pacientů léčených placebem. Poměr odds ratio (při 95% intervalu spolehlivosti) činil 2,96 (1,34; 7,50). Mechanismus pro toto zvýšené riziko není znám. U jiných antipsychotik nebo jiné populace pacientů není možné toto zvýšené riziko vyloučit. U pacientů se zvýšeným rizikem výskytu mrtvice musí být přípravek Risperidon Vipfarm použit se zvýšenou opatrností.

Riziko výskytu CVAE bylo signifikantně vyšší u pacientů se smíšeným nebo vaskulárním typem demence v porovnání s pacienty s Alzheimerovým typem. Proto se pacienti s jiným typem demence než Alzheimerovým nesmí risperidonem léčit.

Lékař by měl pečlivě posoudit poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Risperidon Vipfarm u starších lidí s demencí a vzít do úvahy rizikové faktory pro výskyt mrtvice u každého pacienta. Pacienti/pečovatelé musejí být upozorněni, aby okamžitě ohlásili příznaky a projevy možných CVAE jako je náhlá slabost nebo znečitlivění tváře, rukou nebo nohou a problémy s výslovností nebo zrakem. Je potřeba bez odkladu zvážit všechny léčebné možnosti včetně přerušování léčby risperidonem.

Risperidon Vipfarm má být použit pouze krátkodobě při přetrvávající agresivitě u pacientů s mírnou až závažnou Alzheimerovskou demencí jako doplněk nefarmakologické léčby, která vykazala jen omezený nebo žádný efekt a pokud existuje potencionální riziko ublížení sobě či okolí.

Pacienty je nutno pravidelně kontrolovat a nutnost léčby opakovaně přehodnocovat.

#### Ortostatická hypotenze

Vzhledem k blokádě alfa-aktivity způsobené risperidonem, může docházet k (ortostatické) hypotenzii, zvláště během počáteční fáze titrace dávky. V postmarketingových studiích, v nichž byl podáván risperidon a antihypertenziva byla pozorována klinicky významná hypotenze. Risperidon Vipfarm by měl být podáván s opatrností pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu,

poruchami vedení, dehydratací, hypovolémií nebo cerebrovaskulárním onemocněním) a titrace dávky má být postupná, jak je doporučeno výše (viz bod 4.2). V případě výskytu hypotenze je potřeba zvážit snížení dávky.

### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U antipsychotik včetně risperidonu byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy.

Agranulocytóza byla po uvedení na trh hlášena velmi vzácně (< 1/10000 pacientů).

Pacienti s anamnézou klinicky signifikantního nízkého počtu bílých krvinek nebo lékem vyvolané leukopenie/neutropenie by měli být během několika prvních měsíců léčby monitorováni a při prvních projevech klinicky signifikantního poklesu bílých krvinek v nepřítomnosti jiných příčinných faktorů má být zváženo ukončení léčby risperidonem.

Pacienti s klinicky signifikantní neutropenií mají být pečlivě sledováni na přítomnost horečky či jiných symptomů či projevů infekce a při výskytu takových symptomů či projevů neprodleně léčeni. Pacienti se závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů <  $1 \times 10^9/l$ ) by měli risperidon vysadit a počet leukocytů má být sledován až do návratu k normálu.

### Tardivní dyskineze/extrapyramidové příznaky (TD/EPS)

Přípravky s antagonistickým účinkem na dopaminové receptory jsou spojovány s rozvojem tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolnými pohyby, především jazyka a/nebo obličeje.

Byly předloženy zprávy o výskytu extrapyramidových příznaků jako rizikového faktoru pro rozvoj tardivních dyskinez. Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit přerušování podávání všech antipsychotik.

Opatrnosti je zapotřebí při změně medikace u pacientů užívajících současně psychostimulancia (např. metylfenidát) a risperidon, jelikož po přerušování léčby psychostimulačním lékem se mohou objevit extrapyramidové symptomy (viz bod 4.5).

### Maligní neuroleptický syndrom (NMS)

Při léčbě antipsychotiky byl popsán maligní neuroleptický syndrom projevující se hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchami vědomí a zvýšenými sérovými hladinami kreatinfosfokinázy. Mezi další příznaky mohou patřit myoglobinurie (rabdomyolýza) a akutní renální selhání. V takovém případě je nutné vysadit všechna antipsychotika včetně Risperidonu Vipharm.

### Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování antipsychotik, včetně přípravku Risperidon Vipharm, pacientům trpícím Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) je třeba zvážit možná rizika a přínosy léčby. Risperidon může zhoršit onemocnění. U obou skupin pacientů může být zvýšeno riziko výskytu neuroleptického maligního syndromu jakožto i riziko zvýšené citlivosti na antipsychotika; tyto pacienti byli vyloučeni z klinických studií. Projevy zvýšené citlivosti mohou k extrapyramidovým syndromům navíc zahrnovat zmatenost, otupělost či posturální nestabilitu s častými pády.

### Hyperglykémie a diabetes mellitus

Během léčby risperidonem byla hlášena hyperglykémie, diabetes mellitus a zhoršení již dříve existujícího diabetu. V některých případech bylo hlášeno předchozí zvýšení hmotnosti, které může být predisponujícím faktorem. Spojitost s ketoacidózou byla hlášena velmi vzácně a vzácně s diabetickým kómatem. Doporučuje se příslušné klinické monitorování v souladu s platnými doporučeními pro léčbu antipsychotiky. Pacienti léčení jakýmkoli atypickým antipsychotikem včetně přípravku Risperidon Vipharm by měli být monitorováni z hlediska symptomů hyperglykémie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem mellitus by měli být pravidelně monitorováni z hlediska zhoršení kontroly glykémie.

### Zvýšení tělesné hmotnosti

V průběhu užívání přípravku Risperidon Vipfarm bylo hlášeno signifikantní zvýšení tělesné hmotnosti. Je třeba tělesnou hmotnost pravidelně sledovat.

### Hyperprolaktinémie

Studie na tkáňových kulturách naznačují, že růst buněk v lidských tumorech prsu může být stimulován prolaktinem. I když doposud nebyla v klinických a epidemiologických studiích prokázána jasná souvislost s podáváním antipsychotik, doporučuje se u takovýchto pacientů opatrnost. Risperidon Vipfarm je potřeba podávat s opatrností u pacientů s již existující hyperprolaktinémií a u pacientů s prolaktin-dependentními tumory.

### Prodloužení QT intervalu

V postmarketingových studiích bylo velmi vzácně hlášeno prodloužení QT intervalu. Stejně jako u jiných antipsychotik, i při předepisování risperidonu je potřeba dbát opatrnosti u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze, historií prodloužení QT intervalu u rodinných příslušníků, bradykardií nebo poruchami elektrolytů (hypokalémie, hypomagnezémie) a při současném podávání jiných přípravků prodlužujících QT interval, jelikož může dojít ke zvýšení rizika arytmiogenního účinku.

### Epileptické záchvaty

Risperidon Vipfarm je potřeba používat s opatrností u pacientů s epileptickými záchvaty nebo jinými stavy snižujícími práh pro vznik záchvatů v anamnéze.

### Priapismus

Při léčbě přípravkem Risperidon Vipfarm se může vyskytnout priapismus vzhledem k účinkům na alfa-adrenergní blokádu.

### Regulace tělesné teploty

S užíváním antipsychotik byla spojena porucha schopnosti organismu snížit tělesnou teplotu. Proto je potřeba při předepsání přípravku Risperidon Vipfarm zajistit příslušnou péči pacientům, u nichž se vyskytnou okolnosti přispívající ke zvýšení tělesné teploty, např. namáhavé cvičení, vystavení extrémním teplotám, souběžné léčba s anticholinergním účinkem nebo dehydratace.

### Antiemetický účinek

V předklinických studiích risperidonu byl pozorován antiemetický účinek. Tento účinek, pokud se vyskytne u lidí, může maskovat projevy a symptomy předávkování některými léky nebo stavy jako obstrukce střeva, Reyeův syndrom a nádor na mozku.

### Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší schopnost eliminovat aktivní antipsychotickou frakci než dospělí s normální funkcí ledvin. Pacienti s poruchou funkce jater mají zvýšené plazmatické koncentrace volné frakce risperidonu (viz bod 4.2).

### Žilní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před zahájením i v průběhu léčby přípravkem Risperidon Vipfarm rozpoznány a následně by měla být zavedena preventivní opatření.

### Syndrom ochablé duhovky během operace

Syndrom ochablé duhovky (IFIS) byl pozorován během operace šedého zákalu u pacientů léčených léky s alfa-1 adrenergními antagonistickými účinky včetně risperidonu (viz bod 4.8).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací během operace a po ní. Současné nebo předchozí užívání léků s alfa-1 adrenergními antagonistickými účinky má být operatérovi známo ještě před operací. Potenciální přínos přerušení alfa-1 blokující terapie před operací šedého zákalu nebyl stanoven a je třeba jej posoudit z hlediska rizika vysazení antipsychotické terapie.

### Pediatrická populace

Předtím než je dítěti nebo dospívajícímu s poruchou chování předepsán risperidon, mělo by proběhnout kompletní vyšetření možných fyziologických a sociálních příčin agresivního chování jako je bolest nebo nevhodné nároky okolí.

Vzhledem k možným důsledkům na schopnost učení, je potřeba u této populace důkladně monitorovat sedativní účinek risperidonu. Sedativní účinek risperidonu může být u dětí a dospívajících zmírněn změnou doby podávání.

Risperidon byl spojen se zvýšením průměrné tělesné hmotnosti a indexu tělesné hmotnosti (BMI). U pacientů se doporučuje před zahájením léčby změřit tělesnou hmotnost a dále ji pravidelně sledovat. Změny vzrůstu v dlouhodobých otevřených studiích se neodlišovaly od normy platné pro příslušný věk. Účinek dlouhodobého podávání risperidonu na sexuální vyspívání a výšku nebyl dostatečně prostudován.

Vzhledem k možnému účinku prodloužené hyperprolaktinémie na vzrůst a sexuální vyspělost u dětí a dospívajících, je potřeba zvážit pravidelné sledování endokrinologického stavu zahrnující měření vzrůstu hmotnosti, sexuální vyspělosti, sledování menstruačního cyklu a dalších funkcí spojených s hladinou prolaktinu.

Během léčby risperidonom je také potřeba pravidelně sledovat extrapyramidové příznaky a další poruchy pohybu.

Specifická doporučení k dávkování u dětí a dospívajících naleznete v bodě 4.2.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Risperidon Vipharm 2 mg obsahuje oranžovou žluť (E110). Může způsobit alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Stejně jako u jiných antipsychotik je nutná opatrnost při předepisování risperidonu spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika (např. chinidin, disopyramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin), tetracyklická antidepresiva (např. maprotilin), některá antihistaminika, jiná antipsychotika, některá antimalarika (např. chinin, meflochin) a přípravky způsobující poruchu elektrolytové rovnováhy (hypokalémii, hypomagnesémii), bradykardii nebo přípravky, které inhibují metabolismus risperidonu v játrech. Tento seznam je příkladný, nikoli úplný.

### Možné účinky přípravku Risperidon Vipharm na jiné léčivé přípravky

Risperidon je nutno používat opatrně v kombinaci s dalšími centrálně účinkujícími léčivými přípravky včetně alkoholu, opiátů, antihistaminik a benzodiazepinů vzhledem ke zvýšenému riziku sedace.

Risperidon Vipharm může zeslabit účinek levodopy a jiných agonistů dopaminu. Je-li tato kombinace nutná, zejména v konečném stadiu Parkinsonovy choroby, je nutno předepsat nejnižší účinnou dávku obou přípravků.

V post-marketingovém období byla při současném používání risperidonu a antihypertenziv pozorována klinicky významná hypotenze.

Risperidon Vipfarm nevykazuje klinicky významný účinek na farmakokinetiku lithia, valproátu, digoxinu nebo topiramátu.

#### Možné účinky jiných léčivých přípravků na Risperidon Vipfarm

Při podání s karbamazepinem bylo pozorováno snížení plazmatických koncentrací antipsychotické frakce risperidonu. Podobný účinek může být pozorován např. u rifampicinu, fenytoinu a fenobarbitalu, které také indukují jaterní enzymy CYP3A4 i P-glykoprotein. Při zahájení nebo vysazení léčby karbamazepinem nebo jinými induktory jaterních enzymů CYP3A4/P-glykoproteinu musí lékař přehodnotit dávkování přípravku Risperidon Vipfarm.

Fluoxetin a paroxetin, inhibitory CYP2D6, zvyšují plazmatickou koncentraci risperidonu, méně však aktivní antipsychotické frakce. Lze očekávat, že další inhibitory CYP2D6 jako chinidin mohou ovlivňovat plazmatické koncentrace risperidonu podobným způsobem. Při zahájení nebo vysazení léčby fluoxetinem nebo paroxetinem musí lékař přehodnotit dávkování přípravku Risperidon Vipfarm.

Verapamil, inhibitor CYP3A4 a P-glykoproteinu, zvyšuje plazmatickou koncentraci risperidonu.

Galantamin a donepezil nevykazují klinicky významný účinek na farmakokinetiku risperidonu a na aktivní antipsychotickou frakci.

Fenothiaziny, tricyklická antidepresiva a některé beta-blokátory mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však aktivní antipsychotické frakce. Amitriptylin neovlivňuje farmakokinetiku risperidonu ani aktivní antipsychotické frakce. Cimetidin a ranitidin zvyšují biologickou dostupnost risperidonu, pouze však nepatrně biologickou dostupnost aktivní antipsychotické frakce. Erytromycin, inhibitor CYP3A4, nemění farmakokinetiku risperidonu ani aktivní antipsychotické frakce.

Současné užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) a risperidonu může způsobit extrapyramidové symptomy po přerušení psychostimulační léčby (viz bod 4.4).

Současné užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) a přípravku Risperidon Vipfarm u dětí a dospívajících nemění farmakokinetiku a účinnost přípravku Risperidon Vipfarm.

Zvýšená úmrtnost u starších lidí s demencí současně užívajících furosemid viz bod 4.4.

Souběžné podávání paliperidonu a perorálního přípravku Risperidon Vipfarm se nedoporučuje, protože paliperidon je aktivní metabolit risperidonu a kombinace těchto dvou látek může vést ke zvýšené expozici aktivní antipsychotické frakci.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### *Těhotenství*

Adekvátní údaje o podávání risperidonu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Risperidon nebyl teratogenní ve studiích na zvířatech, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně přípravku Risperidon Vipfarm), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

Proto by přípravek Risperidon Vipfarm neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Je-li nutné přerušit léčbu během těhotenství, nesmí se léčba ukončit náhle.



### Kojení

Ve studiích na zvířatech byl risperidon i 9-hydroxy-risperidon vylučován do mléka. Bylo prokázáno, že se risperidon a 9-hydroxy-risperidon vylučují v malém množství také do lidského mateřského mléka.

O nežádoucích účincích na kojené děti nejsou dostupné údaje. Výhody kojení by proto měly být posouzeny oproti potenciálnímu riziku pro dítě.

### Fertilita

Stejně jako všechny léky antagonizující dopaminové D<sub>2</sub> receptory, risperidon zvyšuje hladinu prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačit GnRH hypotalamu, což může vést ke snížení sekrece gonadotropinu v hypofýze. To pak může inhibovat reprodukční funkci poškozením gonadální steroidogeneze u žen i mužů.

V neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risperidon Vipharm má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem k jeho účinku na nervový systém a účinku na zrak (viz bod 4.8). Pacienty je proto zapotřebí upozornit, aby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje, dokud nebude ověřena jejich individuální vnímavost.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (výskyt  $\geq 10\%$ ) jsou: Parkinsonismus, sedace/somnolence, bolest hlavy a nespavost.

Nežádoucími účinky, které se jeví jako závislé na dávce, jsou parkinsonismus a akatizie.

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky risperidonu hlášené z klinických hodnocení a ze zkušeností po uvedení na trh dle kategorií četnosti odhadnutých z klinických studií risperidonu. Používána je následující terminologie a frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Systémová třída orgánů	Nežádoucí účinek				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močových cest, infekce ucha, chřipka	infekce dýchacích cest, cystitida, oční infekce, tonsilitida, onychomykóza, celulitida lokalizovaná, infekce, virová infekce, akarodermatitida	infekce	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			neutropenie, snížený počet bílých krvinek, trombocytopenie, anémie, snížený hematokrit, snížený počet eosinofilů	agranulocytóza <sup>c</sup>	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivita	anafylaktické reakce <sup>c</sup>	
<b>Endokrinní poruchy</b>		hyperprolaktinémie <sup>a</sup>		neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost	

				glukózy v moči	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		zvýšení hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykémie, polydipsie, snížení hmotnosti, anorexie, zvýšení cholesterolu v krvi	intoxikace vodou <sup>c</sup> , hypoglykémie, hyperinsulinémie <sup>c</sup> , zvýšená hladina triglyceridů v krvi	diabetická ketoacidóza
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie <sup>d</sup>	poruchy spánku, neklid, deprese, úzkost	mánie, stav zmatenosti, snížení libida, nervozita, noční můry	otupělost, anorgasmie	
<b>Poruchy nervového systému</b>	sedace/somnolence, parkinsonismus <sup>d</sup> , bolest hlavy	akatie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , závrať, dyskineze <sup>d</sup> , třes	tardivní dyskineze, cerebrální ischemie, nereagování na podněty, snížené vědomí, křeče <sup>d</sup> , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, porucha rovnováhy, porucha koordinace, posturální závrať, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeusie, hypoestézie, parestézie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrovaskulární porucha, diabetické kóma, motání hlavy	
<b>Poruchy oka</b>		rozostřené vidění, konjunktivitida	fotofobie, suchost oka, zvýšené slzení, oční hyperémie	glaukom, porucha očních pohybů, koulení očí, tvorba krust na kraji očních víček, syndrom ochablé duhovky (během operace) <sup>c</sup>	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			závrať s točením hlavy, tinitus, bolest ucha		
<b>Srdeční poruchy</b>		tachykardie	fibrilace síní, atrioventrikulární blok, porucha vodivosti, prodloužení QT na elektrokardiogramu QT, bradykardie, abnormální elektrokardiogram, palpitace	sinusová arytmie	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	hypotenze, posturální hypotenze, zčervenání	plicní embolie, žilní trombóza	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		dušnost, bolest hltanu a hrtanu, kašel, krvácení z nosu, ucpaný nos	pneumonie, aspirace, plicní kongesce, kongesce respiračního traktu, chrůpky, hvízdavé dýchání, dysfonie, porucha dýchání	syndrom spánkové apnoe, hyperventilace	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolest břicha, nepříjemné pocity v břiše, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů	inkontinence stolice, fekalom, gastroenteritida, dysfagie, plynatost	pankreatitida, obstrukce střeva, otok jazyka, cheilitida	ileus

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina jaterních enzymů	žloutenka	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		vyrážka, erytém	kopřivka, pruritus, alopecie, hyperkeratóza, ekzém, suchost kůže, změna zbarvení kůže, akné, seboroidní dermatitida, kožní poruchy, kožní léze	lékové erupce, lupy	angioedém
<b>Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně</b>		svalové křeče, bolest kostí a svalů, bolest v zádech, artralgie	zvýšená hladina kreatin-fosfokinázy v krvi, nenormální postoj, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolest šije	rabdomyolýza	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		močová inkontinence	polakiurie, retence moči, dysurie		
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b>				abstinenční příznaky u novorozence <sup>c</sup>	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsou</b>			erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, amenorea, menstruační poruchy <sup>d</sup> , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsou, nepříjemné pocity v prsou, vaginální výtok	priapismus <sup>c</sup> , zpoždění menstruace, nalití prsou, zvětšení prsou, výtok z prsu	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		edém <sup>d</sup> , pyrexie, bolest na hrudi, asténie, únava, bolest	otok obličeje, zimnice, zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, žízeň, nepříjemné pocity na hrudi, malátnost, pocity nenormálního zdraví, nepříjemné pocity	hypotermie, snížení tělesné teploty, periferní chlad, abstinenční příznaky, zduření <sup>c</sup>	
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>		pád	bolest při zákroku		

<sup>a</sup>Hyperprolaktinémie může v některých případech vést ke gynekomastii, poruchám menstruace, amenoree a galaktoree.

<sup>b</sup>V placebem kontrolovaných studiích byl diabetes mellitus zaznamenán u 0,18% pacientů léčených risperidonem ve srovnání s 0,11% v placebo skupině. Celkový výskyt ve všech klinických studiích byl 0,43% u všech pacientů léčených risperidonem.

<sup>c</sup>Nebylo pozorováno ve studiích s risperidonem, ale bylo pozorováno po uvedení risperidonu na trh.

<sup>d</sup>Mohou se objevit extrapyramidové příznaky: **Parkinsonismus** (hypersekrece slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigidní skus, bradykineze, hypokineze, ztuhlost obličejových svalů, svalové napětí, akineze, ztuhlost šíje, svalová ztuhlost, parkinsonská chůze a abnormální glabellární reflex), **akatie** (akatie, neklid, hyperkineze a syndrom neklidných nohou), třes, **dyskineze** (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystonie.

**Dystonie** zahrnuje dystonii, svalové spasmy, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové kontrakce, svalové kontrakce, blefarospasmus, okulogyraci, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus. Je nutno poznamenat, že je zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí být nutně extrapyramidového původu. **Insomnie** zahrnuje: iniciální insomni, insomni uprostřed noci. **Křeče** zahrnují: záchvaty grand mal. **Menstruační poruchy** zahrnují: nepravidelnou menstruaci, oligomenoreu. **Edém** zahrnuje: generalizovaný edém, periferní edém, důlkový edém.

#### Nežádoucí účinky zaznamenané u přípravků s obsahem paliperidonu

Paliperidon je aktivní metabolit risperidonu, proto jsou profily nežádoucích účinků těchto látek (včetně perorálních i injekčních forem) vzájemně relevantní. Kromě výše uvedených nežádoucích účinků byly při používání přípravků s paliperidonem pozorovány následující nežádoucí účinky, které lze očekávat i při léčbě přípravkem Risperidon Vipharm.

*Srdeční poruchy:* Syndrom posturální ortostatické tachykardie.

#### Účinky třídy

Podobně jako u jiných antipsychotik byly po uvedení na trh hlášeny velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu. Další účinky na srdce spojené s touto skupinou přípravků hlášené u antipsychotik, které prodlužují QT interval, zahrnují ventrikulární arytmi, ventrikulární fibrilaci, ventrikulární tachykardii, náhlé úmrtí, zástavu srdce a torsades de pointes.

#### Žilní tromboembolismus

U antipsychotik (s neznámou četností) byly hlášeny případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy.

#### Přírůstek tělesné hmotnosti

Podíl pacientů se schizofrenií léčených risperidonem a placebem, kteří dosáhli přírůstku na tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$ , byl porovnán v souhrnné analýze 6–8 týdenních, placebem kontrolovaných klinických hodnocení; závěrem byl statisticky významně větší přírůstek tělesné hmotnosti u pacientů léčených risperidonem (18 %) oproti placebu (9 %). V souhrnné analýze 3týdenních studií u dospělých pacientů s akutní mánií byl výskyt přírůstku tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  v závěru studie srovnatelný u skupiny s risperidonem (2,5 %) a u skupiny s placebem (2,4 %) a byl mírně vyšší u skupiny s aktivní kontrolou (3,5 %).

V populaci dětí a dospívajících s poruchami chování a jinými disruptivními poruchami chování byl v dlouhodobých klinických studiích střední nárůst tělesné hmotnosti 7,3 kg po 12 měsících léčby. Očekávaný přírůstek na tělesné hmotnosti normálních dětí mezi 5–12 lety je 3 až 5 kg za rok. Mezi 12.-16. rokem věku je přírůstek na tělesné hmotnosti 3 až 5 kg za rok zachován u dívek, zatímco u chlapců je přírůstek přibližně 5 kg za rok.

#### Další informace u zvláštních populací

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny častěji u starších pacientů s demencí nebo pediatrických pacientů než u dospělé populace, jsou uvedeny níže:

##### *Starší lidé s demencí*

Frekvence transienčních ischemických příhod a cerebrovaskulárních příhod hlášených jako nežádoucí účinky v klinických hodnoceních u starších lidí byly 1,4 %, resp. 1,5 %. Dále byly s frekvencí  $\geq 5\%$  a s nejméně

dvojnásobnou frekvencí než u dospělé populace hlášeny u starších pacientů s demencí tyto nežádoucí účinky: infekce močových cest, periferní otok, letargie a kašel.

### *Pediatrická populace*

Všeobecně se očekává, že typ nežádoucích účinků u dětí bude podobný jako u dospělých.

U pediatrických pacientů (5 až 17 let) byly s frekvencí  $\geq 5\%$  a s nejméně dvojnásobnou frekvencí než v klinických studiích u dospělé populace hlášeny tyto nežádoucí účinky: somnolence/sedace, únava, bolest hlavy, zvýšení chuti k jídlu, zvracení, infekce horních cest dýchacích, kongesce nosní sliznice, bolest břicha, závrať, kašel, pyrexie, tremor, průjem a enuréza.

Vliv dlouhodobé léčby risperidonem na sexuální dozrávání a výšku nebyl adekvátně studován (viz 4.4, část „Pediatrická populace“).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Všeobecně se jedná o známky a příznaky vyplývající z vystupňování známých farmakologických účinků risperidonu. Patří k nim ospalost, sedace, tachykardie, hypotenze a extrapyramidové symptomy. Při předávkování byly hlášeny případy prolongace QT intervalu a křečí. Torsades de pointes byly hlášeny v souvislosti s kombinovaným předávkováním risperidonem a paroxetinem.

V případě akutního předávkování je zapotřebí zjistit, zda se nejedná o současné předávkování více přípravky.

### Léčba

Zajistěte a udržujte průchodné dýchací cesty, zajistěte odpovídající přívod kyslíku a ventilaci. Výplach žaludku (po intubaci, je-li pacient v bezvědomí) a podání živočišného uhlí společně s laxativem je třeba zvážit jen pokud byla látka požitá o méně než hodinu dříve. Okamžitě je zapotřebí zahájit monitorování kardiovaskulárních funkcí, které by mělo zahrnovat i nepřetržité sledování EKG, s cílem včasné diagnostiky možných arytmií.

Specifické antidotum risperidonu není známo. Proto je potřeba zahájit vhodnou podpůrnou terapii. Hypotenzi a cirkulační kolaps je nutno léčit vhodnými opatřeními, například intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetiky. V případě závažných extrapyramidových symptomů je nutno podat anticholinergika. Pacient by měl být pod pečlivým lékařským dohledem a sledován až do normalizace stavu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

*Farmakoterapeutická skupina:* Jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX08

### Mechanismus účinku

Risperidon je selektivní monoaminergní antagonist s jedinečnými vlastnostmi. Vyznačuje se vysokou afinitou jak k serotoninergnímu 5-HT<sub>2</sub>, tak dopaminergnímu D<sub>2</sub> receptoru. Risperidon se rovněž váže na alfa<sub>1</sub>-adrenergní receptory s nižší afinitou na H<sub>1</sub>-histaminergní a alfa<sub>2</sub>-adrenergní receptory. Risperidon nevykazuje žádnou afinitu k cholinergním receptorům. Ačkoliv je risperidon silným D<sub>2</sub> antagonistou, díky čemuž se má za to, že zlepšuje pozitivní příznaky schizofrenie, ve srovnání s klasickými neuroleptiky způsobuje nižší útlum psychomotorické aktivity a méně často navozuje katalepsii. Vyvážený centrální serotoninový a dopaminový antagonismus může snižovat pohotovost k nežádoucím extrapyramidovým účinkům a rozšiřovat terapeutickou účinnost na negativní a afektivní symptomy schizofrenie.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Schizofrenie*

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech studiích s trváním 4-8 týdnů, do kterých bylo zahrnuto více než 2500 pacientů, kteří splňovali DSM-IV kritéria pro schizofrenii. V 6týdenní, placebem kontrolované studii, která zahrnovala titraci risperidonu v dávkách až do 10 mg/den podávaných dvakrát denně, byl risperidon účinnější než placebo v celkovém hodnocení na Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). V 8týdenní, placebem kontrolované klinické studii zahrnující 4 fixní dávky risperidonu (2, 6, 10 a 16 mg/den podávaných dvakrát denně), převýšily všechny čtyři skupiny s risperidonem placebo v celkovém hodnocení na Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). V 8týdenní studii porovnávací dávky, která zahrnovala pět fixních dávek risperidonu (1, 4, 8, 12 a 16 mg/den podávaných dvakrát denně), převýšily skupiny se 4, 8 a 16 mg risperidonu za den skupinu s 1 mg risperidonu v celkovém hodnocení na PANSS. Ve 4týdenní, placebem kontrolované studii porovnávací dávky, která zahrnovala dvě fixní dávky risperidonu (4 a 8 mg/den podávaných jednou denně), převýšily skupiny s oběma dávkami risperidonu placebo v několika PANSS kritériích, včetně celkového PANSS a hodnocení odpovědi (> 20 % snížení celkového PANSS skóre). V dlouhodobé studii byli dospělí ambulantní pacienti splňující DSM-IV kritéria pro schizofrenii, klinicky stabilizovaní po nejméně 4 týdny na antipsychotické léčbě, randomizováni do skupiny s risperidonem 2 až 8 mg/den nebo haloperidolem na pozorování relapsu po dobu 1 až 2 let. Během srovnávaného období byla doba do relapsu u pacientů léčených risperidonem signifikantně delší než u pacientů s haloperidolem.

#### *Manické epizody u bipolární poruchy*

Účinnost monoterapie risperidonem u akutní léčby manických epizod spojených s bipolárními poruchami I byla prokázána ve třech dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích s monoterapií u přibližně 820 pacientů, kteří trpěli bipolární poruchou I, založeno na DSM-IV kritériích. Ve třech studiích byl risperidon v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 3 mg ve dvou studiích a 2 mg v jedné studii) významně účinnější než placebo podle předem stanoveného výstupu, tj. změny od původního stavu v celkovém skóre Young Mania Rating Scale (YMRS) ve 3. týdnu. Sekundární výstupy prokazující účinnost byly konzistentní s primárním výstupem. Procento pacientů s poklesem  $\geq 50$  % celkového YMRS skóre od počátečního stavu do hodnocení po 3. týdnu bylo signifikantně vyšší u risperidonu než u placeba. Jedna z těchto studií zahrnovala i větev s haloperidolem a 9týdenní dvojité slepou udržovací fázi. Účinnost byla zachována po celé 9týdenní sledované období. Změna celkového YMRS od výchozího stavu se stále zlepšovala a ve 12. týdnu byla srovnatelná pro risperidon a haloperidol.

Účinnost risperidonu jako přídatné léčby k stabilizátorům nálady při léčbě akutní mánie byla doložena v jedné ze dvou 3týdenních dvojité slepých studií u přibližně 300 pacientů, kteří splňovali DSM-IV kritéria pro bipolární poruchu I. V jedné 3týdenní studii byl risperidon podáván v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 2 mg/den) spolu s lithiem nebo valproátem; kombinace s risperidonem byla účinnější než samotné lithium nebo valproát v předem stanoveném výstupě, tj. změně od výchozího stavu v celkovém YMRS skóre ve 3. týdnu. Ve druhé 3týdenní studii nebyl risperidon v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 2 mg/den) kombinovaný s lithiem, valproátem nebo karbamazepinem lepší v redukci celkového YMRS skóre než lithium, valproát nebo karbamazepin v monoterapii. Možným zdůvodněním selhání této studie byla indukce clearance risperidonu a 9-hydroxy-risperidonu karbamazepinem, která vedla k subterapeutickým hladinám risperidonu a 9-hydroxy-risperidonu. Po vyloučení skupiny s karbamazepinem v dodatečné analýze, byl risperidon podaný spolu s lithiem nebo valproátem účinnější ve snížení celkového YMRS skóre než samotné lithium nebo valproát.

#### *Přetrvávající agrese při demenci*

Účinnost risperidonu při léčbě behaviorálních a psychologických symptomů demence (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia = BPSD), které zahrnují poruchy chování, jako je agresivita, agitovanost, psychóza, poruchy aktivity a afektivity, byla prokázána ve třech dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích

u 1 150 starších lidí se střední nebo těžkou demencí. Jedna studie byla s fixními dávkami risperidonu 0,5, 1 a 2 mg/den. Dvě studie byly s proměnlivými dávkami, kde byly skupiny s dávkou risperidonu v rozmezí 0,5 až 4 mg/den, resp. 0,5 až 2 mg/den. U risperidonu se prokázala statisticky významná a klinicky důležitá účinnost při léčbě agrese a méně konsistentní účinnost při léčbě vzrušení a psychózy u starších pacientů s demencí (měřeno pomocí Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] a Cohen Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Léčebný účinek risperidonu nebyl závislý na skóre Mini-Mental State Examination (MMSE) (a tím na závažnosti demence), na sedativních vlastnostech risperidonu, na přítomnosti nebo absenci psychózy a na typu demence; Alzheimerova typu, vaskulární nebo smíšené (viz také bod 4.4).

### Pediatrická populace

#### *Porucha chování*

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě disruptivního chování (DBD) byla prokázána ve dvou dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u přibližně 240 pacientů ve věku 5 až 12 let s DSM-IV diagnózou disruptivních poruch chování (DBD) a hraničními intelektuálními funkcemi nebo slabou až střední mentální retardací/poruchou učení.

Ve dvou studiích byl risperidon v dávkách 0,02 až 0,06 mg/kg/den významně účinnější než placebo v předem stanoveném parametru, tj. změně oproti výchozímu stavu u podstupnice problematického chování v Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) v 6. týdnu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Risperidon ve formě tablet dispergovatelných v ústech a perorálního roztoku je bioekvivalentní s potahovanými tabletami přípravku Risperidon Vipharm. Risperidon je metabolizován na 9-hydroxy-risperidon, který má podobný farmakologický účinek jako risperidon (viz *Biotransformace a eliminace*).

### Absorpce

Risperidon je po perorálním podání úplně vstřebán, vrcholových plazmatických koncentrací dosahuje během 1 až 2 hodin. Absolutní biologická dostupnost risperidonu po perorálním podání je 70 % (CV=25 %). Relativní biologická dostupnost risperidonu z tablet je 94 % (CV=10 %) ve srovnání s roztokem. Absorpce není ovlivněna potravou a risperidon tak lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Rovnovážného stavu je u většiny pacientů dosaženo během 1 dne. Rovnovážného stavu 9-hydroxyrisperidonu je dosaženo během 4–5 dní po podání.

### Distribuce

Risperidon je rychle distribuován. Distribuční objem činí 1–2 l/kg. V plazmě se risperidon váže na albumin a kyselý alfa1- glykoprotein. Podíl risperidonu vázaného na plazmatické proteiny představuje 90 %, u 9-hydroxy-risperidonu 77 %.

### Biotransformace a eliminace

Risperidon je metabolizován cytochromem CYP2D6 na 9-hydroxy-risperidon, jehož farmakologický účinek je podobný risperidonu. Risperidon a 9-hydroxy-risperidon tvoří aktivní antipsychotickou frakci. CYP2D6 je předmětem genetického polymorfismu. Rychlí CYP2D6 metabolizátoři přeměňují risperidon na 9-hydroxy-risperidon rychle, zatímco pomalí CYP2D6 metabolizátoři jej přeměňují mnohem pomaleji. Ačkoli rychlí metabolizátoři mají nižší hladinu risperidonu a vyšší hladinu 9-hydroxy-risperidonu než pomalí metabolizátoři, farmakokinetika kombinace risperidonu a 9-hydroxyrisperidonu (tj. aktivní antipsychotické frakce) po jednorázovém a opakovaném podání je obdobná jak u rychlých, tak i pomalých metabolizátorů CYP2D6.

Další cestou metabolizace risperidonu je N-dealkylace. *In vitro* studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že risperidon v klinicky významných koncentracích neinhibuje podstatně metabolismus látek metabolizovaných isoenzymy cytochromu P450 včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5. Jeden týden po podání je 70 % dávky vyloučeno močí a 14 % stolicí. V moči představují risperidon a 9-hydroxy-risperidon 35–45 % dávky. Zbývající podíl tvoří neaktivní metabolity. Po perorálním podání psychotickým

pacientům je risperidon eliminován s poločasem přibližně 3 hodiny. Eliminační poločas 9-hydroxy-risperidonu a aktivní antipsychotické frakce činí 24 hodin.

### Linearita/nelinearita

Koncentrace risperidonu v plazmě v rámci terapeutického rozmezí odpovídají dávce.

### Starší lidé, porucha funkce jater a ledvin

Studie s jednorázovým podáním prokázala v průměru o 43 % vyšší plazmatické koncentrace aktivní antipsychotické frakce, o 38 % delší poločas a snížení clearance aktivní antipsychotické frakce o 30 % u starších pacientů. U pacientů s ledvinovou insuficiencí bylo pozorováno zvýšení koncentrací aktivní antipsychotické frakce a snížení clearance aktivní antipsychotické frakce o průměrně 60 %. U pacientů s jaterní insuficiencí byly plazmatické koncentrace risperidonu normální, ale průměrná volná plazmatická frakce risperidonu byla zvýšena přibližně o 35 %.

### Pediatriká populace

Farmakokinetika risperidonu, 9-hydroxy-risperidonu a aktivní antipsychotické frakce je u dětí obdobná jako u dospělých.

### *Pohlaví, rasa a kouření*

Analýza farmakokinetiky u populace neprokázala žádný významný vliv pohlaví, rasy nebo kouření na farmakokinetiku risperidonu nebo aktivní antipsychotické frakce.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích (sub)chronické toxicity, kdy bylo dávkování zahájeno u pohlavně nezralých laboratorních potkanů a psů, byly v závislosti na dávce shledány účinky na pohlavní ústrojí a mléčné žlázy u obou pohlaví. Tyto účinky souvisely se zvýšenou hladinou prolaktinu způsobenou blokadou dopaminového D<sub>2</sub> receptoru risperidonom. Studie na tkáňových kulturách dále naznačují, že by buněčný růst v lidských tumorech prsu mohl být stimulován prolaktinem. Risperidon nebyl teratogenní u potkanů a králíků. V reprodukčních studiích s risperidonom u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na páření a na porodní hmotnost a přežití mláďat. U potkanů byla intrauterinní expozice risperidonu spojena s kognitivním deficitem v dospělosti. Další antagonisté dopaminu měli při podání březím zvířatům negativní vliv na učení a motorický vývoj mláďat.

Ve studii toxicity u máďat potkanů bylo pozorováno zvýšení mortality a opoždění tělesného vývoje. Ve 40týdenní studii u mladých psů došlo k opoždění sexuálního dozrávání. Podle AUC nedošlo k ovlivnění růstu dlouhých kostí u psů při expozici 3,6x překračující maximální expozici u dospívajících (1,5 mg/den), nicméně při 15násobku maximální expozice u dospívajících byly pozorovány účinky na dlouhé kosti a sexuální dozrávání.

Risperidon nebyl genotoxický podle celé řady testů. Ve studiích kancerogenity u perorálního podání risperidonu potkanům a myším byl pozorován nárůst adenomu hypofýzy (myši), endokrinního adenomu slinivky (potkani) a adenomu mléčné žlázy (oba druhy). Tyto nádory mohou být spojeny s prodlouženým antagonismem dopamin D<sub>2</sub> receptoru a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců pro člověka není znám. *In vitro* a *in vivo* modely na zvířatech ukazují, že vysoké dávky risperidonu mohou způsobit prodloužení QT intervalu, což bylo u pacientů spojováno s teoreticky zvýšeným rizikem torsades de pointes.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, natrium-lauryl-sulfát, mikrokrytalická celulóza, hypromelóza 2910/5 (E464), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelóza 2910/5 (E464), oxid titaničitý (E171), propylenglykol, mastek.



Další pomocné látky

1 mg: Bílá Opadry: oxid titaničitý (E171),  
2 mg: Oranžová Opadry: oranžová žlut' (E110)  
3 mg: Žlutá Opadry: chinolinová žlut' (E104)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)

1 mg: 6, 20, 50, 60, 100 potahovaných tablet

2 mg: 20, 50, 60, 100 potahovaných tablet

3 mg: 20, 50, 60, 100 potahovaných tablet

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vipharm S.A, ul. A. i F. Radziwiłłow 9, 05-850 Ożarów Mazowiecki, Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

1 mg: 68/373/06-C

2 mg: 68/374/06-C

3 mg: 68/375/06-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

20. 9. 2006 / 29. 10. 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 3. 2021