

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rileptid 1 mg potahované tablety

Rileptid 2 mg potahované tablety

Rileptid 3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rileptid 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg risperidonu

Rileptid 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg risperidonu

Rileptid 3 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg risperidonu

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta Rileptid 1 mg, 2 mg, 3 mg obsahuje 76 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Rileptid 1 mg potahované tablety

Podlouhlé, nepatrně bikonvexní, bílé až téměř bílé potahované tablety bez zápachu, z jedné strany vyraženo stylizované „E 751“, z druhé strany půlicí rýha, na lomu bílé. Délka potahované tablety je asi 9,5 mm a šířka je asi 4,5 mm.

Rileptid 2 mg potahované tablety

Podlouhlé, nepatrně bikonvexní, žluté potahované tablety, bez zápachu, z jedné strany vyraženo stylizované „E 752“, z druhé strany půlicí rýha, na lomu bílé. Délka potahované tablety je asi 9,5 mm a šířka je asi 4,5 mm.

Rileptid 3 mg potahované tablety

Podlouhlé, nepatrně bikonvexní, světle zelené potahované tablety, bez zápachu, z jedné strany vyraženo stylizované „E 753“, z druhé strany půlicí rýha, na lomu bílé. Délka potahované tablety je asi 9,5 mm a šířka je asi 4,5 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rileptid je indikován k léčbě schizofrenie.

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

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

Rileptid 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 poruch chování u dětí a dospívajících.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Schizofrenie

Dospělí

Rileptid je možno užívat jednou nebo dvakrát denně.

Léčba se zahajuje dávkou 2 mg risperidonu denně. Druhý den je možno dávku zvýšit na 4 mg. Tuto dávku lze ponechat nezměněnou nebo ji v případě potřeby dále individuálně upravovat. Pro většinu pacientů činí optimální denní dávka 4 až 6 mg. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrační fáze, nižší úvodní dávka a tomu odpovídající udržovací dávka.

Dávky nad 10 mg denně již nemají vyšší účinnost ve srovnání s nižšími dávkami a mohou vést ke zvýšenému výskytu extrapyramidových symptomů. Bezpečnost dávek nad 16 mg denně nebyla ověřena, a proto se tyto dávky nedoporučují.

Starší pacienti

Léčba se zahajuje doporučenou dávkou 0,5 mg dvakrát denně. Toto dávkování lze individuálně přizpůsobovat zvyšováním o 0,5 mg dvakrát denně na 1 až 2 mg dvakrát denně.

Pediatrická populace

Rileptid se nedoporučuje k používání u dětí do 18 let věku se schizofrenií vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti.

Manické epizody u bipolární poruchy

Dospělí

Rileptid by měl být užíván jednou denně, počáteční dávka 2 mg risperidonu. Tuto dávku lze v případě potřeby individuálně upravovat zvyšováním o 1 mg denně, avšak ne častěji než v 24hodinových intervalech. Risperidon může být podáván ve flexibilních dávkách v rozmezí od 1 do 6 mg tak, aby u každého pacienta byla optimalizována hladina účinnosti a snášenlivosti. Denní dávky nad 6 mg risperidonu nebyly u pacientů s manickými epizodami zkoušeny.

Jako u každé symptomatické léčby je zapotřebí pokračování léčby přípravkem Rileptid průběžně hodnotit a posuzovat.

Starší pacienti

Doporučená úvodní dávka je 0,5 mg dvakrát denně. Tuto dávku lze individuálně upravovat o 0,5 mg dvakrát denně do 1 až 2 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že klinické zkušenosti s podáváním starším osobám jsou omezené, je nutno věnovat tomuto podávání zvýšenou pozornost.

Pediatrická populace

Risperidon se nedoporučuje k používání u dětí do 18 let věku s bipolární mání vzhledem k nedostatku klinických údajů.

Přetrvávající agrese u pacientů se středně závažnou až závažnou Alzheimerovou demencí

Úvodní doporučená dávka činí 0,25 mg dvakrát denně. Toto dávkování může být individuálně upravováno zvyšováním o 0,25 mg dvakrát denně, ale ne častěji než obden. Pro většinu pacientů činí optimální denní dávka 0,5 mg dvakrát denně. Někteří pacienti však mohou vyžadovat dávkování až do 1 mg dvakrát denně.

Při použití přípravku Rileptid není možné dosáhnout nižších dávek než 0,5 mg. Pro tyto dávky (např. 0,25 mg nebo 0,75 mg) použijte jiný léčivý přípravek obsahující risperidon takové síly.

U pacientů s přetrvávající agresí u Alzheimerovy demence by se Rileptid neměl používat déle než 6 týdnů. Během léčby je zapotřebí pacienty často a pravidelně hodnotit a posuzovat nutnost další léčby.

Poruchy chování

Děti a dospívající ve věku od 5 do 18 let

U pacientů ≥ 50 kg činí úvodní doporučená dávka 0,5 mg jednou denně. Tato dávka může být v případě potřeby individuálně upravována zvyšováním o 0,5 mg jednou denně, ne častěji než obden. Optimální dávka pro většinu pacientů představuje 1 mg jednou denně. Pro některé pacienty však může být vhodná dávka od 0,5 mg jednou denně, zatímco pro jiné 1,5 mg jednou denně. U pacientů < 50 kg činí úvodní doporučená dávka 0,25 mg jednou denně. Tato dávka může být v případě potřeby individuálně upravována zvyšováním o 0,25 mg jednou denně, ne častěji než obden. Optimální dávka pro většinu pacientů představuje 0,5 mg jednou denně. Pro některé pacienty však může být vhodná dávka od 0,25 mg jednou denně, zatímco pro jiné 0,75 mg jednou denně.

Při použití přípravku Rileptid není možné dosáhnout nižších dávek než 0,5 mg. Pro tyto dávky (např. 0,25 mg nebo 0,75 mg) použijte jiný léčivý přípravek obsahující risperidon takové síly.

Jako u každé symptomatické léčby je zapotřebí pokračování léčby přípravkem Rileptid průběžně hodnotit a posuzovat nutnost další léčby.

Rileptid se nedoporučuje u dětí mladších než 5 let, protože u této poruchy není u dětí do 5 let žádná zkušenost.

Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin vykazují nižší schopnost eliminovat účinnou antipsychotickou složku než dospělí s normální funkcí ledvin. Pacienti s poruchou funkce jater vykazují zvýšené plazmatické koncentrace volné frakce risperidonu.

Nezávisle na indikaci by měly být u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater sníženy úvodní a následné dávky na polovinu a zpomalena titrace dávky.

Rileptid by měl být u těchto skupin pacientů užíván s opatrností.

Způsob podání

Rileptid je určen k perorálnímu podání. Potrava neovlivňuje absorpci přípravku Rileptid.

Pro ukončení léčby se doporučuje postupné snižování dávky. Po náhlém vysazení vysokých dávek antipsychotických léčivých přípravků byly velmi vzácně popsány abstinenční příznaky, které zahrnovaly nauzeu, zvracení, pocení a nespavost (viz bod 4.8). Může se také vyskytnout návrat psychotických příznaků a byl hlášen také výskyt mimovolních pohybů (jako akatizie, dystonie a dyskineze).

Převádění z léčby ostatními antipsychotiky.

V lékařsky odůvodněných případech se doporučuje předchozí medikaci postupně snižovat a současně zavádět léčbu přípravkem Rileptid. Pacienty dosud léčené depotními antipsychotiky lze v lékařsky odůvodněných případech převádět na Rileptid namísto příští plánované injekce. Nutnost pokračování zavedené medikace antiparkinsoniky je zapotřebí průběžně posuzovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Starší pacienti s demencí

Zvýšení mortality u starších osob s demencí

V meta-analýze 17 kontrolovaných klinických studií atypických antipsychotik včetně risperidonu u starších pacientů s demencí léčených atypickými antipsychotiky byla ve srovnání s placebem zvýšena mortalita. V klinických studiích kontrolovaných placebem s perorálním risperidonem byla v této populaci incidence mortality 4,0 % u pacientů léčených risperidonem ve srovnání s 3,1 % u skupiny léčené placebem. Poměr odds ratio (při 95% intervalu spolehlivosti) byl 1,21 (0,7, 2,1). Průměrný věk (rozpětí) pacientů, kteří zemřeli, byl 86 let (rozpětí 67-100).

Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčení klasickými antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných dat však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika a i jeho příčina zůstává neznámá. Není jasné, v jakém rozsahu lze nálezy zvýšené mortality z observačních studií přičíst antipsychotikům v porovnání s některými vlastnostmi pacientů.

Současné užívání furosemidu

V placebem kontrolovaných klinických studiích s risperidonem u starších osob s demencí byla mortalita ve skupině s furosemidem a risperidonem vyšší (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozpětí 75-97) než při léčbě risperidonem (3,1 %; průměrný věk 84 let, rozpětí 70-96) nebo samotným furosemidem (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozpětí 67-90). Zvýšená mortalita pacientů léčených furosemidem spolu s risperidonem byla shledána u dvou ze čtyř klinických studií. Současné užívání risperidonu s dalšími diuretiky (hlavně thiazidovými diuretiky užívanými v nízké dávce) nebylo s podobnými nálezy spojeno.

Patofyziologický mechanismus k vysvětlení tohoto jevu není znám a žádná konzistentní příčina úmrtí nebyla zjištěna. Přesto však je zapotřebí věnovat této kombinaci nebo současnému podávání dalších vysoce účinných diuretik zvýšenou pozornost a před zahájením léčby touto kombinací posoudit riziko a prospěch. Incidence mortality u pacientů užívajících současně s risperidonem jiná diuretika nebyla zvýšena. Nezávisle na léčbě byla obecným rizikovým faktorem mortality dehydratace, a je proto zapotřebí ji u starších osob s demencí zamezit.

Cerebrovaskulární nežádoucí příhody (CVAE)

V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích u pacientů s demencí léčených některými atypickými antipsychotiky bylo pozorováno přibližně trojnásobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích příhod. Data vyplývající ze šesti placebem kontrolovaných studií u převážně starších pacientů (>65 let) s demencí ukazují, že cerebrovaskulární nežádoucí účinky (závažné i nezávažné, kombinované) se vyskytly u 3,3 % (33/1009) pacientů léčených risperidonem a u 1,2 % (8/712) pacientů, kteří užívali placebo. Poměr odds ratio činil (při 95% intervalu spolehlivosti) 2,96 (1,34, 7,50). Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani pro jiná antipsychotika nebo další populace pacientů.

U pacientů s rizikovými faktory pro cerebrovaskulární příhodu je nutno Rileptid používat s opatrností.

Riziko CVAE bylo významně zvýšeno u pacientů s demencí smíšeného nebo vaskulárního typu ve srovnání s Alzheimerovou demencí. Proto by pacienti s jinými typy demence, než Alzheimerovou neměli být léčeni risperidonem.

Lékař by měl posoudit rizika a přínosy použití přípravku Rileptid u starších pacientů s demencí a vzít v úvahu rizikové faktory pro cerebrovaskulární příhodu u konkrétního pacienta. Pacient nebo osoba poskytující péči by měli být upozorněni, aby neprodleně hlásili známky a příznaky možných cerebrovaskulárních příhod jako je náhlá slabost nebo znecitlivění ve tváři, horních nebo dolních končetinách a obtíže s řečí nebo poruchy vidění. V takovém případě by měly být neprodleně posouzeny všechny léčebné možnosti, včetně vysazení risperidonu.

Rileptid je možno u přetrvávající agrese u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí použít pouze krátkodobě jako náhradu nefarmakologických přístupů, které měly pouze omezenou nebo žádnou účinnost a existuje-li potenciální riziko sebepoškození nebo poškození ostatních.

Pacienty je nutno opakovaně kontrolovat a nutnost léčby opakovaně přehodnocovat.

Ortostatická hypotenze

Vzhledem k blokádě alfa-aktivity způsobené risperidonem může docházet k (ortostatické) hypotenzi, zvláště během počáteční titrační fáze. V post-marketingu byla pozorována významná hypotenze při současném podávání risperidonu a antihypertenziv. Rileptid by měl být podáván s opatrností pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. při srdečním selhání, infarktu myokardu, poruchách vodivosti, dehydrataci, hypovolémii nebo cerebrovaskulárním onemocnění); zde je zapotřebí dávky postupně titrovat dle doporučení (viz bod 4.2). Pokud se v průběhu léčby vyskytne hypotenze, je zapotřebí snížit dávkování.

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

V souvislosti s užíváním antipsychotik včetně risperidonu se vyskytly případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Během postmarketingového sledování byla agranulocytóza hlášena velmi vzácně (<1/10 000 pacientů).

Pacienti s klinicky významným nízkým počtem bílých krvinek (WBC) nebo léky vyvolanou leukopenií/neutropenií v anamnéze by měli být v průběhu několika prvních měsíců léčby sledováni a při prvním náznaku klinicky významného poklesu WBC je při absenci jiných příčinných faktorů třeba zvážit vysazení risperidonu.

U pacientů s klinicky signifikantní neutropenií by měla být pečlivě sledována horečka nebo jiné příznaky nebo známky infekce, a pokud se tyto příznaky objeví, mají být neprodleně léčeny.

U pacientů s těžkou neutropenií (absolutní počet neutrofilů <1x10⁹/l) má být přerušena léčba risperidonem a sledován WBC dokud se buňky neobnoví.

Tardivní dyskineze/Extrapyramidové příznaky (TD/EPS)

Léčba přípravky s antagonistickým účinkem na dopaminové receptory je spojena s rizikem rozvoje tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolnými pohyby, především svalů jazyka a/nebo obličeje.

Nástup extrapyramidových příznaků je rizikovým faktorem pro tardivní dyskinezi. Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, mělo by být zváženo vysazení všech antipsychotik.

Opatrnost je nutná u pacientů, kteří současně užívají psychostimulanty (např. methylfenidát) a risperidon, protože extrapyramidové příznaky by se mohly objevit při úpravě dávky jednoho nebo obou přípravků. Doporučuje se postupné vysazení léčby stimulantem (viz bod 4.5).

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při léčbě antipsychotiky byl rovněž popsán neuroleptický maligní syndrom projevující se hypertermií, svalovou rigiditou, vegetativní labilitou, poruchami vědomí a zvýšenými plazmatickými hladinami kreatinfosfokinázy. K dalším příznakům může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní ledvinové selhání. Při výskytu uvedených příznaků je nutné vysadit všechna antipsychotika včetně přípravku Rileptid.

Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování antipsychotik včetně risperidonu pacientům trpícím Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) by měli lékaři posoudit poměr rizika a prospěchu. Parkinsonova choroba se s risperidonom může zhoršit. U obou skupin může být zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšená citlivost k antipsychotikům; tyto pacienti byli vyloučeni z klinických hodnocení. K projevům této zvýšené citlivosti může patřit zmatenost, otupělost, posturální nestabilita s častými pády doprovázející extrapyramidové příznaky.

Hyperglykémie a diabetes mellitus

V průběhu léčby risperidonom byly hlášeny hyperglykémie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu. V některých případech byl hlášen předchozí přírůstek tělesné hmotnosti, což mohlo být predispozičním faktorem. Spojení s ketoacidózou bylo hlášeno velmi vzácně a spojení s diabetickým kómatem vzácně. Doporučuje se příslušné klinické monitorování v souladu s užívanými doporučeními pro antipsychotika. U pacientů léčených jakýmkoli atypickým antipsychotikem, včetně risperidonu, je nutno monitorovat příznaky hyperglykémie (jako jsou polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienty s diabetem je nutno pravidelně monitorovat na zhoršení kontroly glukosy.

Přírůstek tělesné hmotnosti

Při užívání risperidonu byly hlášeny významné přírůstky tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

Hyperprolaktinémie

Hyperprolaktinémie je častý nežádoucí účinek během léčby risperidonom. Je doporučeno stanovit hladinu prolaktinu v plazmě u pacientů s prokázanými nežádoucími účinky spojených s prolaktinem (např. gynekomastie, menstruační poruchy, anovulace, poruchy fertility, snížení libida, poruchy erekce a galaktorea).

Studie na tkáňových kulturách ukazují, že buněčný růst v lidských nádorech prsu může být stimulován prolaktinem. Ačkoli dosud nebyla v klinických a epidemiologických studiích prokázána přímá souvislost s podáváním antipsychotik, u pacientů s příslušnou anamnézou je nutno postupovat opatrně. U pacientů s existující hyperprolaktinémií a u pacientů s dokumentovanými tumory závislými na prolaktinu je nutno Rileptid používat s opatrností.

Prodloužení QT

Prodloužení QT intervalu bylo v post-marketingu hlášeno velmi vzácně. Jako u jiných antipsychotik je nutno při předepisování risperidonu postupovat opatrně u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze, při bradykardii nebo poruchách elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hypomagnesémie), protože risperidon může zvýšit riziko arytmogenního účinku, a také při současném užívání přípravků, které prodlužují QT interval.

Křeče

Rileptid je nutno používat opatrně u pacientů s křečemi v anamnéze nebo u jiných stavů, které potenciálně snižují křečový práh.

Priapismus

Během léčby přípravkem Rileptid se může objevit priapismus vzhledem k blokádě alfa-adrenergního účinku risperidonu.

Regulace tělesné teploty

Antipsychotikům je přisuzována vlastnost rušit schopnost těla snižovat tělesnou teplotu. Pacientům, u kterých dojde k okolnostem přispívajícím ke zvýšení tělesné teploty, např. intenzivnímu cvičení, vystavení extrémním teplotám, současné léčbě přípravky s anticholinergní aktivitou nebo dehydrataci, je při předepisování přípravku Rileptid nutno věnovat příslušnou péči.

Antiemetický účinek

V preklinických studiích s risperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u lidí, může maskovat příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky, nebo stavy jako je střevní neprůchodnost, Reyův syndrom a mozkový nádor.

Porucha funkce ledvin a jater

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

Žilní tromboembolismus

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 i během léčby přípravkem Rileptid tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky

U pacientů léčených léky s alfa_{1a}-adrenergním antagonistickým účinkem, včetně risperidonu (viz bod 4.8), byl při operaci šedého zákalu pozorován peroperační syndrom plovoucí duhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu operace i po operaci. Před chirurgickým zákrokem by mělo být očnímu chirurgovi oznámeno současné i minulé užívání léků s alfa_{1a}-adrenergním antagonistickým účinkem. Potenciální přínos zastavení léčby alfa₁ blokátory před operací katarakty nebyl stanoven a musí být zváženo proti riziku zastavení antipsychotické léčby.

Pediatrická populace

Před předepsáním risperidonu dítěti nebo dospívajícímu s poruchou chování je nutno pečlivě zhodnotit fyzikální a sociální příčiny agresivního chování jako je bolest nebo nepatřičné požadavky okolí.

Sedativní účinek risperidonu je nutno u této populace důkladně monitorovat vzhledem k možnému vlivu na schopnost učit se. Změna doby podávání risperidonu může u dětí a dospívajících zlepšit vliv na útlum pozornosti.

Risperidon byl spojován se středními přírůstky na tělesné hmotnosti a body mass indexu (BMI). Doporučuje se zaznamenání výchozí váhy před zahájením léčby a její pravidelné sledování. Změny výšky v dlouhodobé otevřené extenzní studii byly v rámci očekávaných věku příslušných norem. Dlouhodobý vliv risperidonu na sexuální zrání a růst nebyl plně vyhodnocen.

Vzhledem k potenciálnímu vlivu hyperprolaktinémie na růst a sexuální zrání u dětí a dospívajících je nutno uvážit pravidelné klinické posouzení endokrinologického stavu, včetně stanovení výšky, hmotnosti, sexuální zralosti, monitorování menstruace a jiných účinků potenciálně spojených s prolaktinem.

Výsledky z malé postmarketingové observační studie ukázaly, že jedinci ve věkovém rozmezí 8–16 let, kteří užívali risperidon, byli v průměru přibližně o 3,0 až 4,8 cm vyšší než ti, kteří užívali jinou atypickou antipsychotickou léčbu. Tato studie nebyla dostatečná ke stanovení, zda měla expozice risperidonu nějaký vliv na konečnou tělesnou výšku v dospělosti, nebo zda byl výsledek způsoben přímým účinkem risperidonu na růst kostí, nebo účinkem základního onemocnění na růst kostí nebo důsledek efektivnější kontroly základního onemocnění s následným vzestupem lineárního růstu.

Během léčby risperidonom je nutno provádět pravidelná vyšetření extrapyramidových symptomů a jiných poruch hybnosti.

Specifická doporučení pro dávkování u dětí a dospívajících jsou uvedena v bodu 4.2.

Pomocné látky

Rileptid obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce související s farmakodynamikou

Léčivé látky prodlužující QT interval

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), tricyklickými antidepresivy (např. amitriptylin), tetracyklickými antidepresivy (např. maprotilin), některými antihistaminiky, jinými antipsychotiky, některými antimalariky (např. chinin, meflochin) a přípravky způsobujícími poruchu elektrolytové rovnováhy (hypokalémii, hypomagnesémii), bradykardii nebo přípravky, které inhibují metabolismus risperidonu v játrech. Tento seznam je příkladný, nikoli úplný.

Centrálně účinkující léčivé přípravky a alkohol

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

Levodopa a agonisté histaminu

Rileptid 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.

Léčivé přípravky s hypotenzním účinkem

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

Paliperidon

Současné užívání perorálního přípravku Rileptid s paliperidonem se nedoporučuje, protože paliperidon je účinným metabolitem risperidonu a jejich kombinace může vést ke zvýšené expozici antipsychotické frakce.

Psychostimulancia

Současné užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) a risperidonu může vést ke vzniku extrapyramidových symptomů po změně jedné léčby nebo obou (viz bod 4.4).

Interakce související s farmakokinetikou

Potrava neovlivňuje absorpci přípravku Rileptid.

Risperidon je metabolizován převážně prostřednictvím CYP2D6 a v menší míře prostřednictvím CYP3A4. Jak risperidon, tak i jeho aktivní metabolit 9-hydroxyrisperidon jsou substráty P-glykoproteinu (P-gp). Látky, které ovlivňují aktivitu CYP2D6 nebo silné inhibitory nebo induktory aktivity CYP3A4 a/nebo P-gp mohou mít účinek na farmakokinetiku účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Silné inhibitory CYP2D6

Současné podávání risperidonu se silným inhibitorem CYP2D6 může zvýšit plazmatické koncentrace risperidonu, ale méně už koncentrace účinné antipsychotické frakce. Vyšší dávky silného inhibitoru CYP2D6 mohou zvýšit koncentraci účinné antipsychotické frakce risperidonu (např. paroxetin, viz níže). Předpokládá se, že jiné inhibitory CYP2D6, jako je chinidin, mohou mít vliv na plazmatické koncentrace risperidonu podobným způsobem. Při zahájení či ukončení léčby a současném užívání paroxetinu, chinidinu nebo jiného silného inhibitoru CYP2D6, zvláště při vyšších dávkách, musí lékař přehodnotit dávkování risperidonu.

Inhibitory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu

Současné užívání risperidonu spolu se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo inhibitory P-gp může podstatně zvýšit plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Pokud je zahájena nebo ukončena léčba současně užívaným itrakonazolem a/nebo jiným silným inhibitorem CYP3A4 a/nebo P-gp, měl by lékař přehodnotit dávkování risperidonu.

Induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu

Současné užívání risperidonu spolu se silnými induktory CYP3A4 a/nebo induktory P-gp může snížit plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Pokud je zahájena nebo ukončena léčba současně užívaným karbamazepinem a/nebo jiným silným induktorem CYP3A4 a/nebo P-gp, měl by lékař přehodnotit dávkování risperidonu. Účinky induktorů CYP3A4 se projevují v závislosti na čase a může trvat nejméně 2 týdny od zahájení léčby do dosažení maximálního účinku. Naopak při ukončení léčby může trvat nejméně 2 týdny, než indukce CYP3A4 poklesne.

Léčivé přípravky s vysokou vazbou na proteiny

Pokud je risperidon užíván spolu s léčivými přípravky s vysokou vazbou na proteiny, není klinicky relevantní vytlačení z vazby na plazmatické bílkoviny ani u jednoho z léčivých přípravků.

Při současném podávání těchto léčivých přípravků je třeba nahlédnout do informací o přípravku pro informace o způsobu metabolismu a možné potřebě úpravy dávkování.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Relevance výsledků z těchto studií u pediatrické populace není známa.

Současné užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) spolu s risperidonem u dětí a dospívajících neovlivnilo farmakokinetiku a účinnost přípravku Rileptid.

Příklady

Příklady léčivých přípravků, které se mohou potenciálně ovlivňovat, nebo u kterých nebyly prokázány interakce s risperidonem jsou uvedeny níže:

Účinky ostatních přípravků na farmakokinetiku risperidonu:

Antibakteriální látky:

- Erythromycin, mírný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp nemění farmakokinetiku risperidonu a účinné antipsychotické frakce.
- Rifampicin, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp snižuje plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce.

Anticholinesterázy:

- Donepezil a galantamin, oba substráty CYP2D6 a CYP3A4, nevykazují klinicky významný účinek na farmakokinetiku risperidonu ani účinné antipsychotické frakce.

Antiepileptika:

- Karbamazepin, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp prokazatelně snižuje plazmatické koncentrace antipsychotické frakce risperidonu. Podobný účinek může být pozorován např. u rifampicinu, fenytoinu a fenobarbitalu, které také indukují jaterní enzymy CYP3A4 i P-glykoprotein.
- Topiramát mírně snižuje biologickou dostupnost risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce. Proto není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

Antimykotika:

- Itrakonazol, silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v dávce 200 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace účinné psychotické frakce přibližně o 70 % při dávce risperidonu 2 až 8 mg/den.
- Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v dávce 200 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu a snižuje plazmatické koncentrace 9-hydroxyrisperidonu.

Antipsychotika:

- Fenothiaziny mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce.

Antivirotika:

- Inhibitory proteázy: nejsou dostupné údaje z oficiálního hodnocení, nicméně vzhledem k tomu, že ritonavir je silným inhibitorem CYP3A4 a slabým inhibitorem CYP2D6, mohou ritonavir a ritonavirem zesílené inhibitory proteázy zvýšit koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Betablokátory:

- Některé betablokátory mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce.

Blokátory kalciových kanálů:

- Verapamil, mírný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu a účinné antipsychotické frakce.

Gastrointestinální přípravky:

- Antagonisté H2-receptorů: cimetidin a ranitidin, oba slabé inhibitory CYP2D6 a CYP3A4, zvyšují biologickou dostupnost risperidonu, pouze minimálně však zvyšují dostupnost účinné antipsychotické frakce.

SSRI a tricyklická antidepresiva:

- Fluoxetin, silný inhibitor CYP2D6, zvyšuje plazmatickou koncentraci risperidonu, méně však účinné antipsychotické frakce.
- Paroxetin, silný inhibitor CYP2D6, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu, ale při dávce do 20 mg/den už méně koncentrace účinné antipsychotické frakce. Vyšší dávky paroxetinu však mohou zvýšit plazmatickou koncentraci i u účinné antipsychotické frakce.
- Tricyklická antidepresiva mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce. Amitriptylin neovlivňuje farmakokinetiku risperidonu ani účinné antipsychotické frakce.
- Sertralin, slabý inhibitor CYP2D6, a fluvoxamin, slabý inhibitor CYP3A4, v dávce až do 100 mg/den nejsou spojovány s klinicky významnými změnami v koncentracích účinné antipsychotické frakce risperidonu. Nicméně dávky sertralínu nebo fluvoxaminu vyšší než 100 mg/den mohou zvýšit koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Účinky risperidonu na farmakokinetiku ostatních přípravků:

Antiepileptika:

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku valproátu nebo topiramátu.

Antipsychotika:

- Aripiprazol, substrát CYP2D6 a CYP3A4: risperidon v tabletách nebo injekcích neovlivňuje farmakokinetiku aripiprazolu a jeho aktivního metabolitu dehydroaripiprazolu.

Digitalisové glykosidy:

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu.

Lithium:

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku lithia.

Současné užívání risperidonu s furosemidem

- Viz informace v bodě 4.4 týkající se zvýšené úmrtnosti starších pacientů s demencí, užívajících současně furosemid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání risperidonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Risperidon nebyl ve studiích na zvířatech teratogenní, 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 risperidonu), 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.

Rileptid nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Je-li nutné přerušení léčby 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 jiné léčivé přípravky, které antagonizují dopaminové D₂ receptory, risperidon zvyšuje hladiny prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačit hypotalamický GnRH, což vede ke snížení sekrece gonadotropinu hypofýzou. Toto může inhibovat reprodukční funkce narušením steroidogeneze v gonádách jak u ženských, tak u mužských pacientů.

V neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rileptid 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). Proto by pacienti měli být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Nežádoucí účinky, které se jeví jako závislé na dávce, zahrnovaly parkinsonismus a akatizii.

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a postmarketingových zkušeností s risperidonem podle frekvence výskytu stanovené v klinických studiích. Používána je následující terminologie a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky					
	Četnost					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močového ústrojí, infekce ucha, chřipka	infekce dýchacích cest, cystitida, infekce oka, tonsilitida, onychomykóza, celulitida, lokalizovaná infekce, virová infekce, akarodermatitida	infekce		
Poruchy krve a lymfatického systému			neutropenie, snížení počtu leukocytů, trombocytopenie , anémie, snížený hematokrit, zvýšený počet eozinofilů	agranulocytóza ^c		
Poruchy imunitního systému			hypersensitivita	anafylaktická reakce ^c		
Endokrinní poruchy		hyperprolaktinémie ^a		nepřiměřená sekrece		

				antidiuretické ho hormonu, přítomnost glukosy v moči		
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšení hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus ^b , hyperglykémie, polydipsie, snížení hmotnosti, anorexie, zvýšení cholesterolu v krvi	hyperhydrata ce ^c , hypoglykémie, hyperinsuliné mie ^c , zvýšení triglyceridů v krvi	diabetická ketoacidóza	
Psychiatrické poruchy	insomnie ^d	porucha spánku, agitovanost, deprese, úzkost	mánie, zmatenost, snížené libido, nervozita, noční můry	katatonie, somnambulism us, porucha příjmu potravy spojená se spánkem, otupělost, anorgasmie		
Poruchy nervového systému	sedace/ somnia, parkinsonism us ^d , bolest hlavy	akatie ^d , dystonie ^d , závrať, dyskineze ^d , třes	tardivní dyskineze, cerebrální ischemie, nereagování na podněty, ztráta vědomí, snížená úroveň vnímání, křeče ^d , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, poruchy rovnováhy, abnormální koordinace, posturální závratě, poruchy pozornosti, dysartrie, poruchy chuti, snížená citlivost, parestázie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrovaskul ární porucha, diabetické kóma, titubace závislá na poloze hlavy		
Poruchy oka		rozmazané vidění, konjunktivitida	fotofobie, suché oko, zvýšená tvorba slz, oční hyperémie	glaukom, poruchy oční hybnosti, koulení očima, strupovitý okraj víčka, syndrom plovoucí duhovky (peroperační) ^c		

Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinnitus, bolest ucha			
Srdeční poruchy		tachykardie	atriální fibrilace, atrioventrikulární blokáda, poruchy vedení, prodloužení QT intervalu na EKG, bradykardie, abnormální EKG, palpitace	sinusová arytmie		
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly	plicní embolie, žilní trombóza		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, kašel, epistaxe, ucpaný nos	aspirační pneumonie, plicní kongesce, kongesce dýchacího traktu, šelest, sípání, dysfonie, poruchy dýchání	syndrom spánkové apnoe, hyperventilace		
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, abdominální diskomfort, zvracení, nevolnost, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů	inkontinence stolice, fekalom, gastroenteritida, dysfagie, flatulence	pankreatitida, ileus, obstrukce střeva, otok rtů, cheilitida		
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení transamináz, zvýšení GGT, zvýšení jaterních enzymů	žloutenka		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, erytém	kopřivka, pruritus, alopecie, hyperkeratóza, ekzém, suchá kůže, změna zbarvení pokožky, akné, seboroická dermatitida, poruchy kůže, kožní léze	polékový exantém, lupý	angioedém	Stevens-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza ^c
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové křeče, bolesti svalů a kostí, bolest zad, bolesti kloubů	zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, abnormální držení těla, ztuhlost kloubů, otok kloubů,	rhabdomyolýza		

			svalová slabost, bolesti krční páteře			
Poruchy ledvin a močových cest		inkontinence moči	polakisurie, retence moči, dysurie			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				syndrom z vysazení léku u novorozenců ^c		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, amenorea, poruchy menstruace ^d , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsu, prsní diskomfort, výtok z pochvy	priapismus ^c , opožděná menstruace, překrvení prsů, zvětšení prsů, výtok z prsů		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		edém ^d , horečka, bolest na hrudi, slabost, únava, bolest	otok obličeje, zimnice, zvýšená tělesná teplota, poruchy chůze, žízeň, tíže na hrudi, malátnost, abnormální pocit, diskomfort	hypotermie, snížená tělesná teplota, studené končetiny, syndrom z vysazení léku, indurace ^c		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pád	procedurální bolest			

^a Hyperprolaktinémie může v některých případech vést ke gynekomastii, poruchám menstruace, amenoree, anovulaci, galaktoree, poruše fertility, sníženému libidu, či erektilní dysfunkci.

^b V placebem kontrolovaných studiích byl diabetes mellitus hlášen u 0,18 % osob léčených risperidonem v porovnání s 0,11 % ve skupině s placebem. Celková incidence ze všech klinických studií byla 0,43 % u všech osob léčených risperidonem.

^c Nebyly pozorovány v klinických studiích, ale při použití risperidonu po uvedení na trh.

^d Mohou se objevit extrapyramidové příznaky: **Parkinsonismus** (hypersekrece slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, fenomén ozubeného kola, bradykineze, hypokineze, ztuhlost obličejových svalů, svalové napětí, akineze, ztuhlost šje, svalová ztuhlost, parkinsonská chůze a abnormální glabellární reflex, parkinsonský klidový třes), **akatie** (akatie, neklid, hyperkineze a syndrom neklidných nohou), třes, **dyskineze** (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystonie. **Dystonie** zahrnuje dystonii, 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 počáteční nespavost, střední nespavost; **konvulze** zahrnují křeče typu Grand mal; **menstruační poruchy** zahrnují nepravidelnou menstruaci, oligomenorea; **edém** zahrnuje generalizovaný edém, periferní edém, dŕlkový edém.

Nežádoucí účinky zaznamenané u paliperidonu

Paliperidon je účinným metabolitem risperidonu, a proto jsou profily nežádoucích účinků těchto sloučenin (včetně orální i injekční formy) navzájem relevantní. Kromě výše uvedených nežádoucích účinků, byly následující nežádoucí účinky zaznamenány při použití paliperidonu a lze očekávat, že se objeví i v případě použití risperidonu.

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 hlášeny u antipsychotik, které prodlužují QT interval, zahrnují ventrikulární arytmií, ventrikulární fibrilaci, ventrikulární tachykardii, náhlé úmrtí, zástavu srdce a torsade de pointes.

Žilní tromboembolismus

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu včetně případů plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy (četnost není známa).

Přírůstek tělesné hmotnosti

Podíl pacientů se schizofrenií léčených risperidonem a placebem, kteří dosáhli přírůstku na tělesné hmotnosti $\geq 7\%$, byl porovnán v souhrnné analýze 6–8týdenních placebem kontrolovaných klinických hodnocení; závěrem byl statisticky významně větší přírůstek na tělesné hmotnosti u pacientů léčených risperidonem (18 %) oproti placebo (9 %). V souhrnné analýze 3týdenních studií u dospělých pacientů s akutní mání byl výskyt přírůstku na 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 s vyšším výskytem u starších pacientů s demencí nebo pediatrických pacientů než u dospělé populace, jsou uvedeny níže:

Starší pacienti s demencí

Frekvence transientních ischemických příhod a cerebrovaskulárních příhod hlášených jako nežádoucí účinky v klinických hodnoceních u starších pacientů 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

Obecně lze očekávat, že nežádoucí účinky u dětí budou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným 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 zrání a růst nebyl dostatečně studován (viz bod 4.4, oddíl 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

4.9 Předávkování

Příznaky

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

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

Léčba

Je nutné udržovat průchodnost dýchacích cest a zajistit adekvátní okysličení a ventilaci. Podání živočišného uhlí společně s laxativem, pokud byl příjem léčivého přípravku méně než před jednou hodinou. Okamžitě je nutno zahájit monitorování kardiovaskulárních funkcí a udržovat je kontinuálně s cílem detekce možných arytmií.

Specifické antidotum přípravku Rileptid není známo, proto je zapotřebí zahájit podpůrnou léčbu. Hypotenzi a cirkulační kolaps je nutno léčit adekvátním způsobem – intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetiky. Při závažných extrapyramidových příznacích by měla být podávána anticholinergika. Pacient by měl být podroben pečlivému lékařskému dohledu a monitorován až do normalizace stavu.

Pediatrická populace

Data týkající se dětí a dospívajících nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná antipsychotika

ATC kód: N05AX08

Mechanismus účinku

Risperidon je selektivní monoaminergní antagonist s jedinečnými vlastnostmi. Vyznačuje se vysokou afinitou k serotoninergnímu 5-HT₂ a dopaminergnímu D₂ receptoru. Risperidon se rovněž váže na alfa₁-adrenergní receptory a s nižší afinitou na H₁-histaminové a alfa₂-adrenergní receptory. Risperidon nemá afinitu k cholinergním receptorům. Ačkoliv je risperidon velmi silným D₂ antagonistou, s čímž souvisí jeho terapeutický účinek na pozitivní příznaky schizofrenie, ve srovnání s klasickými antipsychotiky způsobuje nižší útlum psychomotorické aktivity a méně často navozuje katalepsii. Vyvážený centrální serotoninový a dopaminový antagonismus může snižovat pohotovost

k nežádoucím extrapyramidovým účinkům a současně rozšiřovat terapeutickou účinnost na negativní a afektivní symptomy schizofrenie.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost a bezpečnost

Schizofrenie

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech studiích s trváním 4 až 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 porovnávající 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 porovnávající 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 dlouhodobém hodnocení byli dospělí ambulantní pacienti splňující DSM-IV kritéria pro schizofrenii a 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 výstupu, 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 jako monoterapie. 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 deprese (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia=BPSD), které zahrnují poruchy chování jako je agresivita, agitovanost, psychóza, poruchy aktivity a afektivity, byla prokázána ve třech dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích u 1150 starších pacientů 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 agitovanosti 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 dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích u přibližně 240 pacientů ve věku 5 až 12 let s DSM-IV diagnózou DBD a hraničními intelektuálními funkcemi nebo slabou až střední mentální retardací/poruchou učení. Ve dvou studiích byl risperidon v dávce 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 je metabolizován na 9-hydroxy-risperidon, který má podobnou farmakologickou účinnost 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 nalačno. Rovnovážného stavu je u většiny pacientů dosaženo během 1 dne. Rovnovážného stavu 9-hydroxy-risperidonu 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 účinnou antipsychotickou frakci. CYP2D6 je předmětem genetického polymorfismu. Rychlí CYP2D metabolizátoři přeměňují risperidon na 9-hydroxy-risperidon rychle, zatímco pomalí CYP2D 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-hydroxy-risperidonu (tj. aktivní antipsychotické frakce) po jednorázovém a opakovaném podání je obdobná jak u rychlých, tak i pomalých metabolizátorů CYP2D6.

Další cestou metabolisme risperidonu je N-dealkylace. *In vitro* studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že risperidon v klinicky významných koncentracích neinhibuje podstatně metabolismus látek metabolizovaných izoenzymy 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 jsou v rámci terapeutického rozmezí odpovídající dávce.

Starší pacienti, porucha funkce jater a ledvin

Studie farmakokinetiky s jednorázovým podáním perorálního risperidonu prokázala v průměru o 43 % vyšší plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce, o 38 % delší poločas a snížení clearance účinné antipsychotické frakce o 30 % u starších pacientů. U dospělých se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla clearance aktivní složky ~48 % hodnoty clearance u mladých zdravých dospělých. U dospělých se závažnou poruchou funkce ledvin byla clearance aktivní složky ~31 % hodnoty clearance u mladých zdravých dospělých. Poločas aktivní složky byl 16,7 hod. u zdravých mladých dospělých; 24,9 hod. u dospělých se středně závažnou poruchou funkce ledvin (nebo ~1,5krát delší než u mladých dospělých) a 28,8 hod. u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (nebo ~1,7krát delší než u mladých dospělých). U pacientů s jaterní insuficiencí byly plazmatické koncentrace risperidonu normální, ale průměrná volná plazmatická frakce risperidonu byla zvýšena přibližně o 37,1 %.

Clearance po perorálním podání a eliminační poločas risperidonu a jeho aktivní složky u dospělých se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater nebyly významně odlišné od těchto parametrů u mladých zdravých dospělých osob.

Pediatrická populace

Farmakokinetika risperidonu, 9-hydroxy-risperidonu a účinné 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 účinné 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 samčí a samičí pohlavní ústrojí a mléčné žlázy. Tyto účinky souvisely se zvýšenou hladinou prolaktinu způsobenou bloádou dopaminového D₂ receptoru risperidonem. 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 risperidonem 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 studiích toxicity u mláďat potkanů byly pozorovány vyšší mortalita mláďat a zpoždění fyzického vývoje. Ve 40týdenní studii u štěňat bylo zpožděno pohlavní zrání. Podle AUC nebyl růst dlouhých kostí dotčen u psů při 3,6násobku maximální humánní expozice pro dospívající (1,5 mg/den); účinky na dlouhé kosti a pohlavní zrání byly pozorovány při 15násobku maximální humánní expozice pro dospívající.

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 D₂ 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 torsade de pointes.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy,
kukuřičný škrob,
mikrokryсталická celulóza,
magnesium-stearát,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
natrium-lauryl-sulfát.

Potahová vrstva:

Rileptid 1 mg potahované tablety

Potahová soustava Opadry Y-1-7000 bílá: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400.

Rileptid 2 mg potahované tablety

Potahová soustava Opadry 03B220015 žlutá: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400, hlinitý lak chinolinové žluti (E104).

Rileptid 3 mg potahované tablety

Potahová soustava Opadry 03B21372 zelená: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400, hlinitý lak indigokarmínu (E132), hlinitý lak chinolinové žluti (E104).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Číslo šarže, datum výroby a doba použitelnosti přípravku jsou vytištěny na balení. Nepoužívejte tyto tablety po uplynutí doby použitelnosti uvedené na balení.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10, 20 nebo 60 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Al blistru a papírové krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Rileptid 1 mg potahované tablety: 68/237/06-C
Rileptid 2 mg potahované tablety: 68/238/06-C
Rileptid 3 mg potahované tablety: 68/239/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 7. 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 25. 5. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 6. 2022