KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSPERDAL 4 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Risperidon	4 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü)	260 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yeşil renkli, ortadan çentikli* tablet

*Çentik eşit doza bölmek için değil, sadece yutmayı kolaylaştırmak için kırmaya yardımcı olur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RİSPERDAL, pozitif (halüsinasyon, delüzyon, düşünce bozuklukları, saldırganlık, şüphecilik) ve/veya negatif (künt afekt, emosyonel ve sosyal çekingenlik ve konuşma yetersizliği) semptomların belirgin olduğu, erken dönem psikozlar, akut şizofrenik alevlenmeler, kronik şizofreni ve diğer psikotik durumlar dahil şizofreni hastalarının tedavisinde endikedir. RİSPERDAL, şizofreni ile ilgili afektif semptomları (depresyon, suçluluk duygusu, anksiyete) da hafifletir. RİSPERDAL, ilk tedaviye cevap verdiği gözlenen yetişkin hastalarda, idame tedavisi sırasında klinik iyileşmenin devamı açısından da etkilidir.

RİSPERDAL, bipolar bozukluğun manik epizodunun tedavisinde endikedir. Bu epizodlar; duygu durumu yükselmesi veya aşırı hassaslaşması, kendini aşırı beğenme, uykuya duyulan ihtiyacın azalması, konuşmada zorlanma, düşüncelerin yarışması, şaşkınlık, agresif ve yıkıcı davranışlar da dahil olmak üzere muhakeme güçlüğü gibi semptomlarla karakterizedir.

RİSPERDAL, agresif veya diğer yıkıcı davranışların ön planda olduğu davranış ve diğer yıkıcı davranış bozukluklarının tedavisinde endikedir. RİSPERDAL ayrıca ilk tedaviye cevap verdiği gözlenen çocuk ve adolesanlarda idame tedavisi sırasında klinik iyileşmenin devamı açısından da etkilidir.

RİSPERDAL, çocuklarda ve ergenlerde otistik bozukluğa bağlı huzursuzluk (agresif belirtiler, kendine zarar verme, öfke nöbetleri, ani duygu durum değişiklikleri) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Şizofreni

Yetişkinler:

RİSPERDAL, günde bir ya da iki kez verilebilir.

Hastalar günde 2 mg RİSPERDAL ile başlamalıdır. Doz, ikinci gün 4 mg'a yükseltilebilir. Üçüncü günden sonra doz sabit kalabilir ya da gerektiğinde bireyselleştirilebilir. Çoğu hasta için optimal doz 4-6 mg/gün'dür. Bazı hastalarda, daha yavaş bir titrasyon fazı ve daha düşük başlangıç ve idame dozları uygun olabilir.

Günde 10 mg'ın üzerindeki dozların düşük dozlara göre daha etkili olduğu gösterilmemiştir ve bu dozlar ekstrapiramidal semptomlara neden olabilir. Günde 16 mg'ın üzerindeki dozların güvenilirliği araştırılmadığı için bu dozun üzerinde kullanılmamalıdır.

İlave sedasyon gerektiğinde, RİSPERDAL ile tedaviye bir benzodiazepin eklenebilir.

Yaşlılar:

Günde iki kez 0,5 mg ile başlanması önerilir. Bu doz günlük iki kez 0,5 mg'lık artışlarla günde iki kez 1-2 mg'a bireysel olarak ayarlanabilir.

Adolesanlar:

18 yaş altındaki çocuklarda şizofreni tedavisinde veri yetersizliği nedeniyle risperidon kullanılması önerilmez.

İdame Tedavisi

Bir şizofreni hastasının RISPERDAL tedavisine ne kadar devam etmesi gerektiği bilinmemekle birlikte, günde 2 mg ila 8 mg RISPERDAL'ın relapsı geciktirmedeki etkililiği, kontrollü bir çalışmada en az 4 hafta süreyle klinik olarak stabil kalıp daha sonra 1 ila 2 yıl süreyle takip edilen yetişkin hastalarda gösterilmiştir. Akut olarak yanıt veren hem yetişkin hem de adolesan hastaların, genellikle etkili dozlarını akut dönemin sonuna kadar sürdürmeleri gerekmektedir. İdame tedavisinin gerekli olup olmadığı konusunda, hastaların belirli aralıklarla yeniden değerlendirmeleri gerekmektedir.

Daha Önce Tedaviyi Bırakan Hastalarda Tedavinin Yeniden Başlatılması
Tedavinin yeniden başlatılmasına ilişkin spesifik veri bulunmamakla birlikte, RISPERDAL tedavisine ara verildikten sonra ilk titrasyon planına uyulması önerilir.

Diğer Antipsikotik İlaçlardan Geçiş Yapma
Şizofreni hastalarının diğer antipsikotik ilaçlardan RISPERDAL'e geçiş yapmaları veya bu hastaların RISPERDAL ile eşzamanlı olarak başka antipsikotiklerle tedavi edilmelerine ilişkin sistematik olarak toplanmış spesifik veri bulunmamaktadır.

Bipolar mani
Yetişkinler:
RİSPERDAL, 2 mg veya 3 mg ile başlanarak günde tek doz olarak verilmelidir. Endike olduğunda doz düzenlemeleri 24 saatten az sürede gerçekleştirilmemelidir ve doz artırımları günde 1 mg olmalıdır. Etkinlik günde 1-6 mg arasında esnek dozlarda gösterilmiştir. 6 mg risperidonu aşan günlük dozlar manik atağı olan hastalarda araştırılmamıştır.
Bütün semptomatik tedavilerde olduğu gibi devam eden RİSPERDAL kullanımı sürekli olarak değerlendirilmeli ve uygunluğu kanıtlanmalıdır.

Yaşlılar:
Günde iki kez 0,5 mg ile başlanması önerilir. Bu doz günlük iki kez 0,5 mg'lık artışlarla günde iki kez 1-2 mg'a bireysel olarak ayarlanabilir. Yaşlılarda klinik deneyim sınırlı olduğu için dikkatli kullanılmalıdır.

Çocuklar ve adolesanlar:
18 yaş altındaki çocuklarda bipolar mani tedavisinde veri yetersizliği nedeniyle risperidon kullanılması önerilmez.

İdame Tedavisi
Akut bir manik epizotun RISPERDAL ile tedavisi sırasında iyileşme gösteren hastaların daha uzun dönemli yönetimi konusunda klinisyenlere yol gösterecek kontrollü çalışmalardan elde edilmiş kanıtlar mevcut değildir. Manide, hem ilk yanıtın sürdürülmesi hem de yeni manik epizotların önlenmesi için farmakolojik tedavinin akut yanıttan sonra da devam etmesi görüşü hakim olmakla birlikte, RISPERDAL'ın bu tür uzun dönemli tedavilerde (yani 3 haftadan daha fazla süren) kullanımını destekleyen sistematik olarak elde edilmiş veri bulunmamaktadır. Uzun süreli olarak RISPERDAL kullanmayı seçen doktorların, her bir hasta için ilacın uzun dönemli risk ve faydalarını belirli aralıklarla yeniden değerlendirmeleri gerekmektedir.

Davranış ve diğer yıkıcı davranış bozuklukları

5-18 yaş arası çocuklar ve adolesanlar:

50 kg veya üzerinde olan hastalar:

Başlangıç dozu olarak günde bir defa 0,5 mg önerilir. Bu doz gerektiğinde, en fazla gün aşırı olmak kaydıyla 0,5 mg'lık dozlarla arttırılabilir. Birçok hasta için optimum doz günde bir defa 1 mg'dır. Yine de bazı hastalarda günde bir defa 0,5 mg ile, bazılarında ise günde bir defa 1,5 mg ile en iyi sonuç alınabilir.

50 kg'nin altında olan hastalar:

Başlangıç dozu olarak günde bir defa 0,25 mg önerilir. Bu doz gerektiğinde, en fazla gün aşırı olmak kaydıyla 0,25 mg'lık dozlarla arttırılabilir. Birçok hasta için optimum doz günde bir defa 0,5 mg'dır. Yine de bazı hastalarda günde bir defa 0,25 mg ile, bazılarında ise günde bir defa 0,75 mg ile en iyi sonuç alınabilir.

Tüm semptomatik tedavilerde olduğu gibi, RİSPERDAL'in sürekli kullanımı tedavi süresince değerlendirilmeli ve doğrulanmalıdır.

5 yaşın altındaki çocuklarda (bu hastalığa ilişkin) kullanımına dair deneyim yoktur.

Otizm

Çocuklar ve adolesanlar:

RİSPERDAL'in dozajı, hastanın ihtiyaç ve cevabına (ilacı tolere etmesine) göre kişiselleştirilmelidir.

Dozlamaya, 20 kg'ın altındaki hastalar için günde 0,25 mg, 20 kg ve üstündeki hastalar için ise günde 0,5 mg ile başlanmalıdır.

4. günde doz; 20 kg'ın altındaki hastalar için 0,25 mg, 20 kg ve üstündeki hastalar için de 0,5 mg artırılabilir.

Bu doz devam ettirilmeli ve cevap yaklaşık olarak 14. günde değerlendirilmelidir. Sadece yeterli klinik cevap veremeyen hastalarda, ilave doz artırımı düşünülebilir. 20 kg'ın altındaki hastalar için 0,25 mg ve 20 kg ve üstündeki hastalar için 0,5 mg doz artırımları, 2 hafta ve daha uzun aralıklarla yapılmalıdır.

Klinik çalışmalarda, çalışılan en yüksek doz, 20 kg'ın altındaki hastalarda günlük 1,5 mg'ı, 20 kg ve üstündeki hastalarda günlük 2,5 mg'ı ve 45 kg üstündeki hastalarda günlük 3,5 mg'ı aşmamıştır. 15 kg'dan düşük ağırlığa sahip çocuklarda kullanılacak dozlara ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Otistik bozukluğu olan pediyatrik hastalarda RİSPERDAL dozları
(toplam mg/gün)

Ağırlık Kategorileri	Günler 1-3	Günler 4 – 14+	Doz artışının gerektiği durumlardaki doz artırımı	Doz aralığı
<20 kg	0,25 mg	0,5 mg	≥ 2 hafta aralarla +0,25 mg	0,5 mg - 1,5 mg
≥20 kg	0,5 mg	1,0 mg	≥ 2 hafta aralarla +0,5 mg	1,0 mg – 2,5 mg*

*45 kg'dan ağır vakalar daha yüksek doza gereksinim duyabilir; çalışılan en yüksek doz 3,5 mg/gündür.

RİSPERDAL, günde bir kere veya günde iki kez uygulanabilir.
Somnolansı olan hastalar yatmadan önce günde bir ya da iki kez kullanımda fayda görebilirler. Yeterli klinik cevaba ulaşıldığında ve devam ettirildiğinde, etkililik ve güvenliliğin optimal dengesine ulaşmak için dozun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir.
5 yaşın altındaki çocuklarda kullanımına dair yeterli deneyim yoktur.

Uygulama şekli:
Oral yoldan bir bardak su ile alınır. Besinler RİSPERDAL'in absorbsiyonunu etkilemez.
Tedavi bırakılacaksa ilacın yavaş yavaş kesilmesi önerilir. Antipsikotik ilaçların yüksek dozlarının aniden kesilmesinden sonra çok nadir olarak bulantı, kusma, terleme ve insomnia da dahil olmak üzere akut ilaç kesilme semptomları bildirilmiştir. Psikotik semptomlar tekrarlayabilir ve istem dışı hareket bozukluklarının ortaya çıktığı (akatizi, distoni ve diskinezi gibi) bildirilmiştir.

Diğer antipsikotiklerden geçiş:
Tıbbi olarak uygun olduğu durumlarda, RİSPERDAL tedavisi başladığında daha önceki tedavinin yavaş yavaş kesilmesi önerilir. Ayrıca, tıbbi olarak uygun olduğunda, depo antipsikotiklerden geçiş için bir sonraki planlanan enjeksiyon yerine, RİSPERDAL tedavisine başlanabilir. Halen devam etmekte olan antiparkinson ilaçlarla tedaviye devam edilip edilmeyeceği periyodik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastaların normal renal işleve sahip yetişkinlere göre ilacın aktif antipsikotik fraksiyonunu elimine etme yetenekleri azalmıştır.
Bozulmuş karaciğer fonksiyonu olan hastalarda risperidonun serbest fraksiyonunun plazma konsantrasyonlarında artışlar görülür.
Endikasyona bağlı olmaksızın başlangıç ve takip eden dozlar yarıya düşürülmeli ve böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz titrasyonu daha yavaş olmalıdır.
Bu grup hastalarda RİSPERDAL dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyon ile ilgili bilgiler yukarıda "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" başlığı altında verilmiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyon ile ilgili bilgiler yukarıda "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" başlığı altında verilmiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar
Risperidon veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. Risperidon ve paliperidon ile tedavi edilen hastalarda anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem dahil olmak üzere hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Paliperidon risperidonun bir metabolitidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Demanslı yaşlı hastalar
Genel Mortalite

Konvansiyonel ve diğer yeni nesil (atipik) antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, bu ilaç da demansı olan yaşlı hastaların psikozlarında kullanıldığında serebrovasküler olaylar, enfeksiyon, kalp yetmezliği ile ani ölüm vb nedenlerle ölüm riskinde artışa neden olma olasılığı taşımaktadır.

RİSPERDAL dahil atipik antipsikotik ilaçların incelendiği 17 kontrollü çalışmaya ilişkin meta-analizde, plaseboya kıyasla atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi gören demanslı yaşlı hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu hasta grubunda RİSPERDAL ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo uygulanan hastalardaki % 3,1 oranına kıyasla RİSPERDAL uygulanan hastalarda mortalite insidansı % 4,0'dır. Olasılık oranı (% 95 gerçek

güven aralığı) 1,21 (0,7, 2,1)' dir. Ölen hastaların ortalama yaşı 86'dır (yaş aralığı 67-100). İki geniş gözlemsel çalışmanın verileri, konvansiyonel antipsikotiklerle tedavi edilen demanslı yaşlı kişilerde de, tedavi görmeyenlere kıyasla, ölüm riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Mevcut veriler, riskin gerçek boyutunun tam bir şekilde tahmin edilmesi için yetersizdir ve risk artışının nedeni bilinmemektedir. Gözlemsel çalışmalardaki mortalite artışı bulgularının hangi oranda antipsikotik ilaca veya hastaların sahip oldukları bazı özelliklere bağlanabileceği açık değildir.

Furosemidle Birlikte Kullanım

RİSPERDAL ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda demansı olan yaşlı hastalarda, tek başına risperidon (% 3,1; ortalama yaş 84, yaş aralığı 70-96) ya da tek başına furosemid (% 4,1; ortalama yaş 80, yaş aralığı 67-90) ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında, furosemid+risperidon (% 7,3; ortalama yaş 89, yaş aralığı 75-97) ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek mortalite insidansı gözlenmiştir. Furosemid+risperidon ile tedavi edilen hastalarda mortalitedeki artış dört klinik çalışmanın iki tanesinde gözlenmiştir. Risperidonun diğer diüretiklerle birlikte uygulanması (esas olarak düşük dozda kullanılan tiyazid diüretikleri) benzer bulgular ile ilişkili değildir.

Bu bulguyu açıklayacak bir patofizyolojik mekanizma tanımlanamamış ve ölüme sebebiyette tutarlı bir neden gözlenmemiştir. Ancak, kullanım kararından önce dikkat edilmeli ve bu kombinasyonun veya diğer güçlü diüretiklerle birlikte uygulamanın risk ve yararları değerlendirilmelidir. Risperidon ile birlikte diğer diüretiklerin kullanımında hastalarda artan mortalite insidansına rastlanmamıştır. Tedaviden bağımsız olarak dehidratasyon mortalite için genel bir risk faktörüdür ve demansı olan yaşlı hastalarda dikkatle dehidratasyondan kaçınılmalıdır.

Serebrovasküler Advers Olaylar

Demanslı popülasyonda, bazı atipik antipsikotiklerle yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda serebrovasküler advers olay riskinde yaklaşık 3 kat artış görülmüştür. Çoğunlukla demanslı yaşlı hastalarda (>65 yaşında) RİSPERDAL ile altı plasebo kontrollü çalışmadan toplanan veriler, serebrovasküler advers olayların (ciddi ve ciddi olmayan, birlikte) risperidon ile tedavi edilen hastaların %3,3'ünde (33/1009) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,2'sinde (8/712) meydana geldiğini göstermiştir. İhtimal oranı (%95 tam güven aralığı) 2,96'dır (1,34, 7,5). Bu artan riske yönelik mekanizma bilinmemektedir. Diğer antipsikotikler ve diğer hasta popülasyonlarında artan risk göz ardı edilemez. RİSPERDAL inme için risk faktörü taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Serebrovasküler advers olay riski, Alzheimer demansına kıyasla karma veya vasküler tip demans hastalarında anlamlı ölçüde yüksektir. Bu nedenle, Alzheimer'dan başka demans tiplerine sahip hastalar da risperidon ile tedavi edilmemelidir.
Doktorlara, her bir hastada bireysel inme riski öngörülerini de göz önünde bulundurarak, demanslı yaşlı hastalarda RİSPERDAL kullanımının riskleri ve faydalarını değerlendirmeleri önerilir. Hastalar/bakıcılar yüzde, kollarda ya da bacaklarda beklenmedik halsizlik veya uyuşukluk ve konuşma veya görme bozuklukları gibi olası serebrovasküler advers olay belirtileri ve semptomlarını hemen bildirme konusunda uyarılmalıdır. Risperidonun kesilmesi dahil tüm tedavi seçenekleri gecikmeden değerlendirilmelidir.
RİSPERDAL, orta ila ciddi Alzheimer demans hastalarının sürekli agresyonu için ve kendilerine veya başkalarına zarar verme olasılığı olduğunda, sınırlı etkililiği olan veya hiçbir etkililiği bulunmayan, farmakolojik olmayan yaklaşımlarda yalnızca kısa süreli olarak kullanılmalıdır.
Hastalar düzenli olarak ve tedavilerinin sürdürülmeleri açısından yeniden değerlendirilmelidir.

Ortostatik Hipotansiyon
Risperidonun alfa-bloke edici aktivitesi nedeniyle, özellikle tedavinin başlangıç doz-titrasyonu döneminde (ortostatik) hipotansiyon görülebilir. Risperidon ve antihipertansif tedavinin birlikte kullanımı ile, pazarlama sonrası klinik açıdan önemli hipotansiyon gözlenmiştir. RİSPERDAL kardiyovasküler hastalığı (örneğin kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, ileti anomalileri, dehidratasyon, hipovolemi veya serebrovasküler hastalık) olduğu bilinen hastalarda dikkatle kullanılmalı ve doz yavaş yavaş, önerildiği gibi arttırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Hipotansiyon görüldüğünde doz azaltılmalıdır.

Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz
RİSPERDAL dahil olmak üzere, antipsikotik ajanlarla lökopeni, nötropeni ve agranülositoz olayları bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izlemde agranülositoz çok nadiren (<1/10.000 hasta) bildirilmiştir.
Klinik olarak anlamlı düzeyde düşük beyaz kan hücresi (WBC) sayımı veya ilaçla tetiklenmiş lökopeni/nötropeni öyküsüne sahip hastalar tedavinin ilk birkaç ayı boyunca izlenmeli ve ortada başka nedensel faktörler yokken WBC'de klinik olarak anlamlı bir düşüşe yönelik ilk belirtide RİSPERDAL kullanımına son verilmesi düşünülmelidir.
Klinik olarak anlamlı nötropenisi olan hastalar ateş veya diğer enfeksiyon semptomları veya belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve bu tür semptomlar veya belirtilerin ortaya çıkması halinde derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropenisi olan hastalar (mutlak nötrofil sayımı <1

X 10^9/L) RİSPERDAL kullanımına son vermeli ve iyileşene kadar WBC düzeylerini takip ettirmelidir

Tardif Diskinezi/Ekstrapiramidal Semptomlar (TD/EPS)
Dopamin reseptörlerinde antagonistik etkiler gösteren ilaçlar, özellikle dil ve/veya yüzde istemsiz ritmik hareketler ile karakterize tardif diskinezi gelişimi ile ilgili bulunmuştur. Ekstrapiramidal semptomların görülmesinin tardif diskinezi gelişiminde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Tardif diskinezi işaret ve semptomları görülürse tüm antipsikotik ilaçların kesilmesi göz önünde tutulmalıdır.

Psikostimulanlarla (örn., metilfenidat) risperidonu birlikte kullanan hastalarda, ilaçlardan birini veya her ikisini ayarlarken ekstrapiramidal semptomlar ortaya çıkabileceği için dikkatli olunmalıdır. Stimulan tedavisinin kademeli olarak kesilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)
Antipsikotiklerin kullanımı sırasında hipertermi, kas rijiditesi, otonom instabilite, bilinç bulanıklığı ve yüksek serum kreatinin fosfokinaz düzeyleri ile kendini gösteren nöroleptik malign sendromu oluştuğu bildirilmiştir. Miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği ilave işaretler olabilir. Bu durumda RİSPERDAL dahil olmak üzere tüm antipsikotikler kesilmelidir.

Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimlerinin bulunduğu Demans
Parkinson Hastalığı veya Lewy Cisimcikli Demansı (LCD) olan hastalara RİSPERDAL dahil antipsikotikler reçete edilirken, hekimler risk/yarar değerlendirmesi yapmalıdır, Parkinson hastalığı risperidon ile kötüleşebilir. Her iki grupta da antipsikotik ilaçlara duyarlılık artabileceği gibi Nöroleptik Malign Sendrom riski de artabilir. Bu hastalar klinik araştırmaların dışında tutulmuşlardır. Bu artan duyarlılığın semptomları arasında, ekstrapiramidal semptomlara ek olarak, konfüzyon, küntleşme ve sık düşmelerin olduğu postural instabilite bulunabilir.

Hiperglisemi ve Diabetes Mellitus
RİSPERDAL tedavisi sırasında hiperglisemi, diabetes mellitus ve önceden var olan diyabetin kötüleşmesi bildirilmiştir.
Bazı durumlarda vücut ağırlığında bir ön artış rapor edilmiştir. Bu bir yatkınlaştırıcı faktör olabilir. Ketoasidoz ile ilişki çok nadir olarak ve diabetik koma ile ilişki nadir olarak rapor edilmiştir. Uygun klinik izlem, kullanılan antipsikotik kılavuz kurallarına uygun olarak tavsiye

edilebilir. RİSPERDAL dahil olmak üzere herhangi bir atipik antipsikotik ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi semptomları (örneğin polidipsi, poliüri, iştah ve halsizlik gibi) izlenmelidir ve diyabet hastaları glukoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Kilo Alımı

Anlamlı kilo alımı bildirilmiştir. RİSPERDAL kullanıldığında kilo alımının izlenmesi önerilir.

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, RİSPERDAL tedavisinde görülen yaygın bir yan etkidir. Prolaktin ilişkili yan etki belirtilerin (örneğin; jinekomasti, menstrual düzensizlikler, anovülasyon, fertilite bozuklukları, libido kaybı, erektil disfonksiyon ve galaktore) görüldüğü hastalarda prolaktin plazma seviyelerinin değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

Doku kültürü çalışmaları insan meme tümörlerinde hücre büyümesinin prolaktin tarafından stimule edilebileceğini belirtmektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda antipsikotik kullanımı ile ilişkisi açık bir şekilde gösterilememiş olsa da, ilgili tıbbi öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. RİSPERDAL, daha önceden hiperprolaktinemisi ve olası bir prolaktine bağlı tümörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

QT uzaması

QT uzaması, pazarlama sonrası çok nadir rapor edilmiştir. QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, bilinen kardiyovasküler hastalığı, ailede QT uzaması öyküsü, bradikardi veya elektrolit bozukluğu olan hastalarda (hipokalemi, hipomagnezemi), aritmojenik etki riskini artırabildiği için risperidon verildiğinde dikkatli olunmalıdır. RİSPERDAL'in de dahil olduğu antipsikotikler, uzamış QT Sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabileceği için, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında RİSPERDAL kullanılmamalıdır.

Nöbetler

RİSPERDAL, nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren durumlarda veya nöbet hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Priapizm

Alfa-adrenerjik blokör özelliğinden dolayı RİSPERDAL ile tedavi sırasında priapizm görülebilir.

Vücut Sıcaklığının Regülasyonu

Vücudun vücut sıcaklığını düşürme yeteneğinin bozulması antipsikotik ilaçlarla ilişkilendirilmiştir. Ağır egzersiz, aşırı sıcağa maruz kalma, eş zamanlı antikolinerjik tedavi görme veya dehidratasyona uğrama gibi vücut ısısının artmasına katkıda bulunabilecek tablolar geçirebilecek hastalara RİSPERDAL reçete edilirken, uygun bakım önlemleri alınmalıdır.

Antiemetik etki

Risperidon ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda antiemetik etki gözlenmiştir. Bu etki, eğer insanlarda oluşursa, bağırsak tıkanması, Reye sendromu ve beyin tümörü gibi durumları veya belli ilaçların aşırı doz bulgu ve semptomlarını maskeleyebilir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Normal böbrek fonksiyonu olan erişkinlere göre böbrek yetmezliği olan hastalar aktif antipsikotik fraksiyonunu daha az elimine etme yeteneğine sahiptir. Karaciğer yetmezliği olan hastaların plazma konsantrasyonunda risperidonun serbest fraksiyonu artış gösterir (Bkz Bölüm 4.2).

Venöz tromboembolik olay

Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olaylar (VTE) bildirilmiştir. Antipsikotik ilaç tedavisi gören hastalarda çoğunlukla kazanılmış VTE risk faktörleri bulunduğu için, VTE için tüm olası risk faktörleri, RİSPERDAL ile tedaviden önce ve sonra tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Intraoperatif Floppy Iris Sendrom

Katarakt ameliyatı sırasında, RISPERDAL dahil alfa 1a adrenerjik antagonist etki gösteren ilaçları kullanan hastalarda İntraoperatif Floppy İris Sendromu (IFIS) gözlenmiştir. IFIS, ameliyat sırasında ve sonrasında göz komplikasyonları riskini arttırabilir. Ameliyat öncesinde hastanın alfa 1a adrenerjik antagonist ilaçları geçmişte kullanmış veya halen kullanmakta olduğu göz cerrahına mutlaka iletilmelidir.

Katarakt ameliyatı öncesinde alfa 1 bloker tedavisinin kesilmesinin potansiyel faydası kanıtlanmamıştır ve antipsikotik tedavinin kesilmesinin oluşturabileceği risk göz önünde bulundurulmalıdır.

Uyku apnesi sendromu

RISPERDAL kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda RISPERDAL kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Çocuklar ve adolesanlar

Davranış bozukluğu olan bir çocuğa veya adolesana risperidon reçete edilmeden önce, bu hastalar ağrı veya uygunsuz çevresel talepler gibi agresif davranışa yol açabilecek fiziksel ve sosyal nedenler açısından tam olarak değerlendirilmelidir.

Öğrenme yeteneğindeki olası sonuçları nedeniyle risperidonun sedatif etkisi bu popülasyonda yakından izlenmelidir. Risperidonun uygulanmasında zamanla yapılan bir değişiklik, çocuk veya adolesanların dikkat kabiliyeti üzerindeki sedasyon etkisini geliştirebilir.

Risperidon vücut ağırlığında ve vücut kitle indeksindeki ortalama artışlar ile ilişkili bulunmuştur. Tedaviden önce temel ağırlık ölçümü ve düzenli kilo izlenmesi tavsiye edilir. Açık etiketli uzun süreli uzatma çalışmalarında boy değişiklikleri beklenen yaşa uygun normlar içinde kalmıştır. Uzun süreli risperidon tedavisinin cinsel olgunlaşma ve boy üzerine etkileri yeterince araştırılmamıştır.

Çocuk ve adolesanlardaki gelişme ve cinsel olgunlaşmada uzun süreli hiperprolaktineminin olası etkisi nedeniyle boy, kilo, cinsel olgunluk, menstrüel işlevin izlenmesi ve diğer olası prolaktinle ilgili etkileri içeren endokronolojik durumun düzenli klinik değerlendirmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmanın sonuçları, risperidona maruz kalan 8-16 yaş arası deneklerin boylarının diğer atipik antipsikotik ilaç tedavisi alanlardan ortalama olarak yaklaşık 3 ila 4,8 cm daha uzun olduklarını göstermektedir. Bu çalışma, risperidona maruz kalmanın final yetişkin boyu üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı, ya da kemik büyümesi üzerine risperidonun doğrudan etkisinin olup olmadığı, ya da kemik büyümesi üzerine altta yatan hastalığın etkisinin olup olmadığını, ya da doğrusal büyüme artışı ile sonuçlanan altta yatan bir hastalığın iyi kontrolünün bir sonucu olup olmadığını belirlemek için yeterli değildir.

Risperidon ile tedavi sırasında, ekstrapiramidal semptomlar ve diğer hareket bozuklukları açısından da düzenli muayene yapılmalıdır.

Çocuk ve adolesanlarda spesifik pozoloji önerileri için Bölüm 4.2'ye bakınız.

RİSPERDAL 260 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, toplam laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşmeler

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar:

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, antiaritmikler (örn. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trisiklik antidepresanlar (örn. amitiriptilin), tetrasiklik antidepresanlar (örn. maprotilin), bazı antihistaminikler, diğer antipsikotikler, bazı antimalaryal ilaçlar (örn. kinidin ve meflokin) gibi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile birlikte risperidon reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Aynı şekilde elektrolit dengesizliği (hipokalemi, hipomagnezemi) ve bradikardiye yol açabilen ya da risperidonun hepatik metabolizmasını inhibe edenler ilaçlarla birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu liste belirleyicidir ve detaylandırılmamıştır.

Merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve alkol:

Risperidon, alkol, opiatlar, antihistaminikler ve benzodiazepinleri de içeren diğer merkezi sinir sistemini etkileyen maddelerle kombinasyon halinde kullanılırken sedasyonun artabileceği riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

Levodopa ve dopamin agonistleri:

RİSPERDAL, levodopa ve diğer dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir. Eğer bu kombinasyon özellikle Parkinson hastalığının son aşamasında gerekli görülürse, her tedavinin en düşük etkili dozu reçete edilmelidir.

Hipotansif etkili ilaçlar:

Pazarlama sonrasında risperidon ve antihipertansif tedavinin eşzamanlı kullanılması ile klinik olarak belirgin hipotansiyon gözlenmiştir.

Psikostimulan İlaçlar

Psikostimulanların (örn., metilfenidat) risperidon ile birlikte kullanılması, tedavilerden birinin veya ikisinin birden değiştirilmesi halinde ekstrapiramidal semptomlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Paliperidon

Paliperidon, risperidonun aktif metaboliti olduğundan ve ikisinin kombinasyonu aditif aktif antipsikotik fraksiyon maruziyetine neden olabileceğinden oral RİSPERDAL'ın paliperidon ile eş zamanlı kullanımı önerilmez.

Farmakokinetik etkileşmeler

Yiyecekler RİSPERDAL'in emilimini etkilemez.

Risperidon büyük oranda CYP2D6 aracılığıyla, daha düşük oranla da CYP3A4 aracılığıyla metabolize olur. Risperidon ve aktif metaboliti olan 9-hidroksirisperidon, P-glikoprotein (P-gp) substratlarıdır. CYP2D6 aktivitesini değiştiren veya CYP3A4 ve/veya P-gp aktivitesini güçlü indükleyen veya inhibe eden maddeler, risperidon aktif antipsikotik fraksiyonun farmakokinetiğini etkileyebilirler.

Güçlü CYP2D6 İnhibitörleri

RİSPERDAL'in güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte uygulanması risperidon plazma seviyesini yükseltebilir, ancak ilacın aktif antipsikotik fraksiyonunun plazma seviyesini daha az yükseltir. Güçlü CYP2D6 inhibitörlerinin yüksek dozları, risperidonun aktif antipsikotik fraksiyonunun konsantrasyonunu yükseltebilir (örn. paroksetin, aşağı bakınız). Kinidin gibi diğer CYP2D6 inhibitörlerinin de risperidonun plazma konsantrasyonlarını benzer bir yolla etkilemesi beklenmektedir. Özellikle yüksek dozlarda olmak üzere paroksetin, kinidin veya başka bir güçlü CYP2D6 inhibitörü ile birlikte başlatıldığında veya kesildiğinde RİSPERDAL dozu doktorunuz tarafından tekrar değerlendirilmelidir.

CYP3A4 ve/veya P-gp İnhibitörleri

RİSPERDAL'in güçlü CYP3A4 ve/veya P-gp inhibitörleri ile birlikte uygulanması risperidonun aktif antipsikotik fraksiyonunun plazma konsantrasyonunu yükseltebilir. Itrakonazol veya diğer CYP3A4 ve/veya P-gp İnhibitörleri tedaviye eklendiğinde veya kesildiğinde RİSPERDAL dozu doktorunuz tarafından tekrar değerlendirilmelidir.

CYP3A4 ve/veya P-gp İndükleyiciler

RİSPERDAL'in güçlü CYP3A4 ve/veya P-gp indükleyicileri ile birlikte uygulanması risperidonun aktif antipsikotik fraksiyonunun plazma konsantrasyonunu düşürebilir. Karbamazepin veya diğer güçlü CYP3A4 ve/veya P-gp indükleyiciler tedaviye eklendiğinde veya kesildiğinde RİSPERDAL dozu doktorunuz tarafından tekrar değerlendirilmelidir. CYP3A4 indükleyiciler etkilerini zamana bağlı bir şekilde gösterir ve başlama sonrası

maksimum etki seviyelerine ulaşmaları en az 2 hafta alabilir. Kesildiklerinde de CYP3A4 indüksiyonunun azalması en az 2 hafta alabilir.

Proteine Yüksek Oranda Bağlı İlaçlar
RİSPERDAL proteinlere yüksek oranda bağlı ilaçlarla birlikte kullanıldığında her iki ilacın plazma proteinlerinden klinikle ilişkili olarak yer değiştirmesi söz konusu değildir.

İlaçlar ile birlikte kullanılırken, metabolizma yoluna veya muhtemel dozaj ayarlama ihtiyacına ilişkin bilgiler için ilgili etikete bakılmalıdır.

Örnekler
Risperidon ile potansiyel olarak etkileşen ya da etkileşme göstermemiş ilaçlarla ilgili örnekler aşağıda listelenmiştir:

Diğer ilaçların risperidonun farmakokinetiği üzerine etkisi
Antibakteriyeller:

- Orta dereceli bir CYP3A4 inhibitörü ve P-gp inhibitörü olan eritromisin, risperidon ve aktif antipsikotik fraksiyonunun farmakokinetiğini değiştirmez.
- Güçlü CYP3A4 indükleyici ve P-gp indükleyici olan rifampisin, aktif antipisikotik fraksiyonun plazma konsantrasyonunu düşürür.

Antikolinesterazlar:

- Her ikisi de CYP2D6 ve CYP3A4 substratı olan donepezil ve galantamin, risperidon ve aktif antipsikotik fraksiyonunun farmakokinetiğini üzerine klinik olarak anlamlı bir etki göstermemektedir.

Antiepileptikler:

- Güçlü CYP3A4 indükleyici ve P-gp indükleyici olan karbamazepin, risperidonun aktif antipsikotik fraksiyonunun plazma konsantrasyonunu düşürür. Fenitoin ve fenobarbitaller gibi hem P-glikoproteini hem de CYP3A4 hepatik enzimlerini indükleyen ilaçlarla da benzer etkiler görülebilir.
- Topiramat, risperidonun biyoyararlanımını ılımlı şekilde düşürmüş olup, aktif antipsikotik fraksiyonun biyoyararlanımını düşürmemiştir. Bu nedenle bu etkileşimin klinik açıdan anlamlı olması muhtemel değildir.

Antifungallar:

- Günde 200 mg dozunda olmak üzere güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve P-gp inhibitörü olan itrakonazol, 2 ila 8 mg/gün risperidon dozlarında aktif antipsikotik fraksiyonun plazma konsantrasyonlarını yaklaşık % 70 oranında artırmıştır.
- Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve P-gp inhibitörü olan ketokonazol, günde 200 mg dozunda risperidonun plazma konsantrasyonlarını artırmış ve 9-hidroksirisperidonun plazma konsantrasyonlarını düşürmüştür.

Antipsikotikler:

- Fenotiyazinler, risperidonun plazma konsantrasyonlarını arttırabilirler ancak aktif antipsikotik fraksiyonun konsantrasyonunu etkilemezler.

Antiviraller:

- Proteaz inhibitörleri: Resmi bir çalışma bulunmamakla birlikte ritonavir güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve zayıf CYP2D6 inhibitörü olduğu için, ritonavir ve ritonavir arttırılmış proteaz inhibitörleri risperidonun aktif antipsikotik fraksiyonunun konsantrasyonlarını potansiyel olarak arttırırlar.

Beta blokörler:

- Bazı beta blokörler, risperidonun plazma konsantrasyonlarını arttırabilirler ancak aktif antipsikotik fraksiyonun konsantrasyonunu etkilemezler.

Kalsiyum kanal blokörleri:

- Orta dereceli bir CYP 3A4 inhibitörü ve bir P-gp inhibitörü olan verapamil, risperidonun ve aktif antipsikotik fraksiyonunun plazma konsantrasyonlarını arttırır.

Gastrointestinal ilaçlar:

- H2-reseptör antagonistleri: Her ikisi de CYP2D6 ve CYP3A4'ün zayıf inhibitörleri olan simetidin ve ranitidin, risperidonun ve daha az bir oranla da aktif antipsikotik fraksiyonun biyoyararlanımını arttırırlar.

SSRI ve Trisiklik antidepresanlar:

- Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetin, aktif antipsikotik fraksiyonunu daha az olmak üzere, risperidonun plazma konsantrasyonlarını artırır.
- Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetin, günde 20 mg'a kadar olan dozlarda aktif antipsikotik fraksiyonunu daha az olmak üzere, risperidonun plazma konsantrasyonlarını artırır.

- Bununla birlikte, paroksetin daha yüksek dozlarında risperidon aktif antipsikotik fraksiyonun konsantrasyonlarını da yükseltebilir.
- Trisiklik antideprasanlar, risperidonun plazma konsantrasyonunu yükseltebilir ancak aktif antipsikotik fraksiyonun plazma konsantrasyonlarını etkilemez. Amitriptilin, risperidonun veya aktif antipsikotik fraksiyonun farmakokinetiğini etkilemez.
- Zayıf bir CYP2D6 inhibitörü olan sertralin ve zayıf bir CYP3A4 inhibitörü olan fluvoksamin, günde 100 mg'a kadar olan dozlarda, risperidon etkin antipsikotik fraksiyonunun konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir. Ancak sertralin veya fluvoksaminin günde 100 mg'dan yüksek olan dozları, risperidon etkin antipsikotik fraksiyonunun konsantrasyonlarını artırabilir.

Risperidonun diğer ilaçların farmakokinetikleri üzerine etkileri

Antiepileptikler:

- Risperidon, valproat veya topiramat farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemektedir.

Antipsikotikler:

- Bir CYP2D6 ve CYP3A4 substratı olan Aripiprazol: Risperidon tabletler veya injeksiyonlar, ariprazol ve aktif metaboliti dehidroariprazol farmakokinetiğini etkilememiştir.

Digital glikozitleri:

- Risperidon, digoksin farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etki göstermemektedir.

Lityum:

- Risperidon, lityum farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etki göstermemektedir.

Risperidonun Furosemit ile birlikte kullanımı

- Eşzamanlı olarak furosemid alan demanslı yaşlı hastalarda mortalitenin artışı ile ilgili olarak bölüm 4.4'e bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarının pediyatrik hastalar ile ilişkisi bilinmemektedir.
Çocuklarda ve adolesanlarda RİSPERDAL ile psikostimülanların (örneğin metilfenidat) kombine kullanımı, RISPERDAL'in farmakokinetiğini ve etkinliğini değiştirmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Birlikte furosemid kullanan demanslı yaşlı hastalarda artan mortalite ile ilgili olarak bölüm 4.4'e bakınız.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
RİSPERDAL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli bilgi mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Hayvan çalışmalarında risperidonun teratojenik etkisine rastlanmamış; fakat diğer üreme toksisitesi tipleri görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara (RİSPERDAL dahil) maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Yeni doğanlar dikkatlice izlenmelidir. RİSPERDAL kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında tedavinin bırakılması gerekiyorsa, bu aniden yapılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Hayvan çalışmalarında, risperidon ve 9-hidroksi-risperidon süt ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Risperidon ve 9-hidroksi-risperidonun az miktarlarda anne sütüne de geçtiği kanıtlanmıştır. Emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyonlar ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle emzirmenin çocuk açısından faydası, çocuğun karşılaşacağı potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dopamin D2 reseptörlerini antagonize eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, RİSPERDAL prolaktin düzeyini yükseltir. Hiperprolaktinemi, hipotalamik GnRH'ı baskılayabilir ve pitüiter gonadotropin salgısının azalmasına yol açabilir. Bu durum daha sonra, hem kadın hem de erkek hastalarda, gonadal steroidogenezi bozarak, reprodüktif fonksiyonu inhibe edebilir.
Klinik dışı çalışmalarda konuya ilişkin etkiler gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RİSPERDAL sinir sistemi ve görme duyusuna ilişkin potansiyel etkileri nedeniyle araç ve makine kullanma becerileri üzerinde minör ya da orta derecede etki gösterir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle hastaların, bireysel duyarlılıkları anlaşılıncaya kadar, araç ve makine kullanmamaları önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (≥%10 sıklıkta): Parkinsonizm, sedasyon/ somnolans, baş ağrısı ve insomnia'dır.
Aşağıda verilen tüm advers ilaç reaksiyonları klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	**Advers İlaç Reaksiyonları**					
	Sıklık					
	Çok yaygın	**Yaygın**	**Yaygın Olmayan**	**Seyrek**	**Çok Seyrek**	**Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Pnömoni, bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu, grip, kulak enfeksiyonu, influenza	Solunum sistemi enfeksiyonu, sistit, göz enfeksiyonu, tonsillit, onikomikoz, selülit lokalize enfeksiyon, viral enfeksiyon, acarodermatitis	Enfeksiyon		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Nötropeni, beyaz kan hücresi sayısında azalma,	Agranülositoz[c]		

			trombositopeni, anemi, hematokrit azalması, eozinofil sayısında artma			
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon[c]		
Endokrin hastalıkları		Hiperprolaktine-mi[a]		Uygunsuz antidiüretik hormon salgılama, idrarda glukoz bulunması,		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Kilo alımı, iştah artışı, iştah azalması,	Diyabetes mellitus[b], hiperglisemi, polidipsi, kilo kaybı, anoreksi, kan kolesterol düzeyinde yükselme	Su intoksikasyonu[c], hipoglisemi, hiperinsülinemi[c] kan trigliserit düzeyinde yükselme,	Diyabetik-ketoasidoz	
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia[d]	Uyku bozuklukları ajitasyon, depresyon, anksiyete	Mani, kabus, konfüzyonal durum, libido azalması, sinirlilik	Katatoni, uyurgezerlik, uyku ilişkili yeme problemi, künt afekt, anorgazmi		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, parkinsonizm[d], somnolans/se-dasyon	Akatizi[d], distoni[d], diskinezi[d], tremor, sersemlik,	Tardif diskinezi, serebral iskemi, uyaranlara yanıt vermeme, bilinç kaybı, depresif bilinç durumu, , konvülsiyon[d], senkop, psikomotor hiperaktivite, denge bozukluğu, anormal koordinasyon, postural sersemlik, dikkat bozukluğu,	Nöroleptik malign sendrom, serebrovasküler olay, diyabetik koma, başta titreme		

			disartri, disguzi, hipoestezi, parestezi			
Göz hastalıkları		Bulanık görme, konjunktivit	Fotofobi, göz kuruluğu, göz yaşarmasında artma, oküler hiperemi	Glokom, göz hareket bozukluğu, göz devirme, gözkapağı kenarında kabuklanma, floppy iris sendromu (intraoperatif)[c,]		
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı			
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi	Atriyal fibrilasyon, atrioventriküler blok, iletim bozukluğu, elektrokardiyo-gramda QT uzaması, bradikardi, normal olmayan elektrokardiyo-gram, palpitasyonlar	Sinüs aritmisi		
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon	Hipotansiyon ortostatik hipotansiyon, kızarma	Akciğer emboli, venöz tromboz		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne, faringolaringeal ağrı, öksürük, burun kanaması, burun tıkanıklığı	Aspirasyon pnömonisi, pulmoner konjesyon, solunum sistemi tıkanıklığı, raller, hırıltılı solunum, disfoni, solunum bozukluğu	Uyku apnesi sendromu, hiperventilasyon		
Gastrointestin-al hastalıklar		Abdominal ağrı, kusma, abdominal rahatsızlık, diyare, bulantı,	Fekal (gaita) kaçırma, fekalom, gastroenterit, disfaji, midede veya barsakta gaz birikimi	Pankreatit, bağırsak tıkanıklığı, dudak iltihabı (şilit), şişmiş dil	İleus	

		konstipasyon, diş ağrısı, dispepsi, ağız kuruluğu				
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, eritem,	Ürtiker, kaşıntı, alopesi, hiperkeratoz, egzama, kuru cilt, deride renk değişikliği, akne seboreik-dermatit, cilt rahatsızlığı, cilt lezyonu	İlaç döküntüsü, kepek	Anjiyoödem	Stevens-Johnson sendromu / toksik epidermal nekroliz[c]
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas spazmları, Kas-iskelet ağrısı, sırt ağrısı, artralji	Kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış, duruş anormalliği, eklem sertliği, eklem şişliği, kas zayıflığı, boyun ağrısı	Rabdomiyoliz		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		İdrar tutamama	Pollaküri, idrar retansiyonu, dizüri			
Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal durumlar				Neonatal ilaç yoksunluk sendromu[c]		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Erektil disfonksiyon, boşalma bozukluğu amenore, menstrüel bozukluk[d], jinekomasti, galaktore, seksüel disfonksiyon, meme ağrısı, meme rahatsızlığı, vajinal akıntı	Priapizm[c], gecikmiş menstrüasyon, meme dolgunluğu, meme akıntısı, meme büyümesi,		
Genel bozukluklar ve uygulama		Ödem[d] yüksek ateş, göğüs	Yüzde ödem, titreme, vücut sıcaklığında artış, anormal	Hipotermi, vücut sıcaklığında azalma, periferik		

bölgesine ilişkin hastalıklar		ağrısı, asteni, yorgunluk, ağrı	yürüme, susama, göğüste rahatsızlık hissi, rahatsızlık, keyifsizlik, anormal hissetme	soğukluk, ilaç yoksunluk sendromu, endürasyon[c]		
Hepato-bilier hastalıklar			Transaminaz artışı, gama-glutamiltransferaz artışı, hepatik enzim artışı	Sarılık		
Yaralanma, zehirlenme ve enjeksiyon sırasında komplikasyon-lar		Düşme	Enjeksiyon sırasında ağrı			

[a] Hiperprolaktinemi bazı olgularda jinekomasti, menstrüel bozukluklar, amenore, anovülasyon, galaktore, fertilite bozuklukları, libido kaybı ve erektil disfonksiyona yol açabilir.

[b] Plasebo kontrollü araştırmalarda, diabetes mellitus risperidon tedavisindeki hastalarda % 0,18 oranında, plasebo grubunda ise % 0,11 oranında bildirilmiştir. Tüm klinik araştırmalardaki genel insidansı, risperidon tedavisi gören tüm hastalarda % 0,43 olmuştur.

[c] RİSPERDAL klinik çalışmalarında gözlenmemiş, ama risperidon ile pazarlama sonrası dönemde gözlenmiştir.

[d] Ekstrapiramidal bozukluk ortaya çıkabilir: Parkinsonizm (tükrük salgısında artış, kas-iskelet katılığı, parkinsonizm, ağızda sulanma, dişli çark belirtisi, bradikinezi, hipokinezi, maske yüz, kaslarda gerginlik, akinezi, ense sertliği, kaslarda sertlik, parkinsoniyen adım, anormal glabella refleksi, parkinsoniyen dinlenme tremoru), akatizi (akatizi, huzursuzluk, hiperkinezi ve huzursuz bacak sendromu), tremor, diskinezi (diskinezi, kaslarda seğirme, koreatetozis, atetozis ve miyoklonus), distoni. Distoni şunları kapsamaktadır; distoni, hipertoni, tortikollis, istemsiz kas kasılmaları, kas kasılması, blefarospazm, okulogirasyon, dilde paralizi, fasyal spazm, laringospazm, miyotoni, opistotonus, orofaringeal spazm, plörototonus, dilde spazm ve trismus. Mutlaka ekstrapiramidal orijine sahip olması gerekmeyen, daha geniş bir semptom spektrumunun verildiğine dikkat edilmelidir. İnsomnia şunları içerir; uykuyu başlatma, sürdürme güçlüğü. Grand-mal konvülsiyonu içeren konvülsiyon. Menstrüel bozukluk şunları içerir; düzensiz menstrüasyon, oligomenore. Ödem şunları içerir; yaygın ödem, periferik ödem, gode bırakan ödem.

Paliperidon formülasyonlarıyla kaydedilen istenmeyen etkiler
Paliperidon, risperidonun aktif metabolitidir. Bu nedenle, bu bileşenlerin advers reaksiyon profilleri (hem oral hem de enjektabıl formülasyonlar dahil) birbirleri için geçerlidir. Yukarıdaki advers reaksiyonlara ek olarak, paliperidon ürünleriyle aşağıdaki advers reaksiyon kaydedilmiştir ve RİSPERDAL ile de meydana gelmesi beklenebilir:

Kardiyak bozukluklar: Postüral ortostatik taşikardi sendromu

Sınıf etkileri
Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, risperidon ile pazarlama sonrası dönemde çok ender olarak QT uzaması olguları bildirilmiştir. QT aralığını uzatan antipsikotikler ile bildirilen sınıfla ilişkili diğer kardiyak etkiler arasında ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ani ölüm, kardiyak arrest ve Torsades de Pointes bulunmaktadır.

Venöz tromboembolizm
Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolizm olguları (pulmoner embolizm dahil) ve derin ven trombozu olguları bildirilmiştir (sıklık bilinmemektedir).

Kilo alma
Vücut ağırlığının ≥ % 7'si oranında kilo alma kriterini karşılayan RİSPERDAL ve plasebo ile tedavi edilen yetişkin şizofreni hastalarının oranları, 6 ila 8 haftalık bir havuzda plasebo kontrollü çalışmalarda karşılaştırılmıştır ve plaseboya (% 9) nazaran RİSPERDAL (% 18) ile kilo alma insidansının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu görülmüştür. Akut mani hastası yetişkinlerde plasebo kontrollü 3 haftalık havuzda, son noktada kiloda ≥ % 7 oranında artış insidansı RİSPERDAL (% 2,5) ve plasebo (% 2,4) gruplarında karşılaştırılmış ve aktif kontrol grubunda (% 3,5) biraz daha yüksek olduğu görülmüştür.

Davranış ve diğer rahatsız edici davranış bozuklukları olan çocuk ve adolesan popülasyonunda yapılan uzun süreli çalışmalarda, kilo, 12 aylık tedaviden sonra ortalama 7,3 kg artmıştır. 5-12 yaş arasındaki normal çocuklarda beklenen kilo alma oranı yılda 3 ila 5 kg'dır. 12-16 yaşındaki hastalarda, erkekler yılda yaklaşık 5 kg alırken bu durum kızlarda yılda 3 ila 5 kg'da kalmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Yetişkin hastalara oranla demanslı yaşlı hastalarda veya pediyatrik hastalarda daha yüksek insidansın rapor edildiği advers ilaç reaksiyonları (AİR) aşağıda açıklanmaktadır:

Demans hastalığına sahip yaşlılarda

Demanslı yaşlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda geçici iskemik atak ve serebrovasküler olay sırasıyla % 1,4 ve % 1,5 sıklığa sahip AİR'ler olarak bildirilmiştir. Ayrıca, aşağıdaki AİR'lerin demanslı yaşlı hastalarda ≥ % 5 sıklığında olduğu ve diğer yetişkin popülasyonda görülen sıklığın en az iki katı olduğu bildirilmiştir: İdrar yolu enfeksiyonu, periferal ödem, letarji ve öksürük.

Pediyatrik hastalar

Genel olarak çocuklarda gözlenen advers reaksiyon tiplerinin yetişkinlerde gözlenen ile benzer olması beklenir. Aşağıdaki AİR'lerin, pediyatrik hastalarda (5 ila 17 yaş) ≥ % 5 sıklığında olduğu ve yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda görülen sıklığın en az iki katı olduğu bildirilmiştir: Uyku basması/sedasyon, halsizlik, baş ağrısı, iştah artışı, kusma, üst solunum yolları enfeksiyonu, burun tıkanıklığı, karın ağrısı, baş dönmesi, öksürük, ateş, titreme, ishal ve enürezis.

Çocuklarda, cinsel gelişim ve boy üzerinde risperidonun uzun süreli etkileri yeterince araştırılmamıştır. (Bkz Bölüm 4.4)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Genellikle, bildirilen işaret ve semptomlar ilacın bilinen farmakolojik etkilerinin artması şeklindedir. Doz aşımı semptomları, uyuşukluk ile sedasyon, taşikardi ile hipotansiyon ve ekstrapiramidal semptomlardır. Doz aşımı halinde QT-uzaması ve konvülsiyonlar bildirilmiştir. Oral RİSPERDAL ve paroksetinin birlikte kullanımındaki doz aşımı ile ilişkili olarak Torsades de Pointes bildirilmiştir.

Akut doz aşımı durumlarında birden fazla ilaç ihtimali düşünülmelidir.

Tedavi

Solunum yolu açılmalı ve açık tutulmalı, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalıdır. Gastrik lavaj (hastanın bilinci kapalı ise, entübasyondan sonra), aktif kömür ve birlikte bir laksatif uygulanması ilaç alındıktan sonra bir saatten az bir zaman dilimi içinde düşünülmelidir. Kardiyovasküler izleme hemen başlatılmalı ve sürekli elektrokardiyografik izleme ile muhtemel aritmiler takip edilmelidir.

RİSPERDAL'e özgü bir antidot yoktur. Bu nedenle uygun destekleyici önlemler alınmalıdır. Hipotansiyon ve dolaşım kolapsı intravenöz sıvı ve/veya sempatomimetik ajanlar gibi uygun önlemlerle tedavi edilmelidir. Şiddetli ekstrapiramidal semptomlarda antikolinerjik tedavi uygulanmalıdır. Hasta durumu düzelinceye kadar yakın tıbbi gözlem altında tutulmalı ve izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antipsikotikler

ATC kodu: N05AX08

Etki mekanizması:

Risperidon, kendine özgü özellikleri olan selektif bir monoaminerjik antagonisttir. Serotoninerjik 5-HT_2 ve dopaminerjik D_2 reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanır. $Alfa_1$-adrenerjik reseptörlere, daha düşük afiniteyle H_1-histaminerjik ve $alfa_2$-adrenerjik reseptörlere de bağlanır. Risperidonun kolinerjik reseptörlere afinitesi yoktur. Risperidon, güçlü bir dopamin D_2 reseptörü antagonisti olarak, şizofrenideki pozitif semptomları düzelttiği kabul edilirken, klasik nöroleptiklere kıyasla motor aktivitede depresyona ve katalepsi oluşumuna daha az neden olur. Dengeli bir santral serotonin ve dopamin antagonizması, ekstrapiramidal yan etkileri azaltabilir ve tedavinin etkinliğini şizofreninin negatif ve afektif semptomlarına yayabilir.

Farmakodinamik etkiler

Klinik etkililik

Şizofreni

Risperidonun kısa dönem şizofreni tedavisindeki etkililiği, şizofreni için DSM-IV kriterlerine uyan 2500'den fazla hastanın katıldığı, 4 ile 8 hafta süreli dört çalışmada belirlenmiştir. Günde iki kez uygulanan risperidon dozunun 10 mg/gün'e kadar titre edildiği 6 haftalık, plasebo kontrollü bir araştırmada, Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (BPRS) toplam skorunda,

risperidon plasebodan üstün bulunmuştur. Dört sabit risperidon dozu kullanılan (günde iki kez uygulama ile 2, 6, 10 ve 16 mg/gün), 8 haftalık, plasebo kontrollü bir araştırmada dört risperidon grubunun hepsi de, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) toplam skorunda plasebodan üstün bulunmuştur. Beş sabit risperidon dozu (günde iki kez uygulama ile 1, 4, 8, 12 ve 16 mg/gün) ile yürütülen 8 haftalık bir doz kıyaslama çalışmasında, 4, 8 ve 16 mg/gün risperidon doz grupları PANSS toplam skorunda 1 mg risperidon doz grubundan üstün bulunmuştur. İki sabit risperidon dozunun kullanıldığı (günde bir kez uygulama ile 4 ve 8 mg/gün) 4 hafta süreli, plasebo kontrollü bir doz kıyaslama çalışmasında, her iki risperidon doz grubu, toplam PANSS skoru ve bir yanıt ölçümünü de (PANSS toplam skorunda >% 20 azalma) kapsayan çeşitli PANSS ölçümlerinde plasebodan üstün bulunmuştur. Daha uzun süreli bir araştırmada, ağırlıklı olarak şizofreni için DSM-IV kriterlerini karşılayan ve bir antipsikotik ilaç ile en az 4 hafta süreyle klinik olarak stabil kalmış, ayakta tedavi gören yetişkin hastalar, 2 ile 8 mg/gün risperidon ya da haloperidole randomize edildi ve 1 ile 2 yıl boyunca nüks için gözlem yapıldı. Risperidon almakta olan hastalarda bu süre içinde nüks zamanı, haloperidol almakta olanlara kıyasla, anlamlı ölçüde daha uzun oldu.

Bipolar bozuklukta manik epizotlar

Bipolar I bozukluğa bağlı manik epizotların akut tedavisinde risperidon monoterapisinin etkililiği üç çift-kör, plasebo kontrollü monoterapi çalışmasında, DSM-IV kriterleri temelinde bipolar I bozukluğu olan yaklaşık 820 hasta üzerinde ortaya konulmuştur. Bu üç çalışmada, 1 ile 6 mg/gün dozunda risperidonun (başlangıç dozu iki çalışmada 3 mg ve bir çalışmada 2 mg), önceden tanımlanmış birincil sonlanım noktasında (Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) toplam skorunda 3. haftada başlangıç dönemine göre değişim), plasebodan anlamlı ölçüde üstün olduğu gösterilmiştir. İkincil etkililik sonuçlanımları da, genel olarak birincil sonuçlanım ile uyumlu olmuştur. Toplam YMRS skorunda başlangıç döneminden 3 haftalık sonlanım noktasına kadar ≥ % 50 azalma gösteren hastaların yüzdesi, risperidon için plasebodan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu üç çalışmanın bir tanesinde, bir haloperidol kolu ve 9 haftalık bir çift-kör idame dönemi de bulunmaktaydı. Etkililik, 9 haftalık idame tedavisi dönemi boyunca kalıcı oldu. Toplam YMRS skorunda başlangıca göre olan değişim, sürekli bir düzelme gösterdi ve 12. haftada risperidon ve haloperidol arasında benzer nitelikteydi.

Akut mani tedavisinde duygudurum stabilize edici ajanlara eklenen risperidonun etkililiği, bipolar I bozukluk için DSM-IV kriterlerine uyan yaklaşık 300 hastanın yer aldığı 3 haftalık çift-kör iki çalışmanın birinde gösterildi. Bu 3 haftalık çalışmalardan birinde, lityum ya da valproat üzerine eklenen, 2 mg/gün ile başlanan 1 ile 6 mg/gün dozlarındaki risperidon, önceden

tanımlanmış birincil sonlanım noktasında (YMRS toplam skorunda 3. haftada başlangıç dönemine göre değişim), tek başına lityum ya da valproata kıyasla üstündü. İkinci bir 3 haftalık çalışmada, lityum, valproat veya karbamazepin ile kombinasyon şeklinde, 2 mg/gün ile başlanan 1 ile 6 mg/gün dozlarındaki risperidon, YMRS toplam skorunun azaltılmasında tek başına lityum, valproat veya karbamazepinden üstün bulunmadı. Bu çalışmadaki başarısızlık için olası bir açıklama, risperidon ve 9-hidroksi-risperidon klerensinin karbamazepin tarafından indüklenmesi, böylelikle risperidon ve 9-hidroksi-risperidonun subterapötik düzeylere inmesiyle sonuçlanmasıdır. Yapılan bir post-hoc analizde karbamazepin grubu analiz dışında tutulduğunda, lityum ya da valproat ile kombine edilen risperidon, YMRS toplam skorunun azaltılmasında tek başına lityum veya valproattan üstün bulunmuştur.

Demansta Devam Eden Saldırganlık

Risperidonun, saldırganlık, ajitasyon, psikoz, aktivite gibi davranışsal bozukluklar ve afektif bozukluklar içeren Davranışsal ve Psikolojik Demans Semptomları (BPSD) tedavisindeki etkililiği, çift-kör, plasebo kontrollü üç çalışma kapsamında, orta dereceli ile şiddetli demansı olan 1150 yaşlı hasta üzerinde ortaya konulmuştur. Çalışmalardan biri, 0,5, 1 ve 2 mg/gün'lük sabit risperidon dozlarını içermekteydi. İki esnek doz çalışmasında, sırasıyla 0,5 ile 4 mg/gün ve 0,5 ile 2 mg/gün aralıklarındaki risperidon doz grupları kullanılmıştı. Risperidon yaşlı demans hastalarında saldırganlığın tedavisinde, istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak önemli bir etkililik, ve ajitasyon ve psikozun tedavisinde biraz daha az kalıcı nitelikte etkililik gösterdi (Alzheimer Hastalığında Davranışsal Patoloji Derecelendirme Ölçeği [BEHAVE-AD] ve Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri [CMAI] yoluyla ölçüldüğü şekilde). Risperidonun tedavi etkisi, Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) skorundan (ve bunun sonucu olarak demans şiddetinden); risperidonun sedatif özelliklerinden; psikoz bulunup bulunmamasından ve demans tipinden (Alzheimer demansı, vasküler ya da mikst demans) bağımsızdı. (Aynı zamanda bkz. bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon

Tavır/davranış bozukluğu

Yıkıcı davranışların kısa dönem tedavisinde risperidonun etkililiği, çift-kör, plasebo kontrollü iki çalışmada, DSM-IV temelinde yıkıcı davranış bozuklukları (DBD) ve sınırda entelektüel işlev veya hafif ile orta dereceli mental retardasyon/öğrenme bozukluğu tanısı almış, 5 ile 12 yaşlarında yaklaşık 240 hasta üzerinde ortaya konulmuştur. Bu iki çalışmada risperidon 0,02 ile 0,06 mg/kg/gün, önceden tanımlanmış birincil sonlanım noktası olan, Nisonger-Çocuk Davranışları Derecelendirme Formu (N-CBRF)'nin Tavır/Davranış Sorunları alt-ölçeğinde 6.

haftada başlangıç dönemine göre değişim üzerinde plasebodan anlamlı ölçüde üstün bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Risperidon farmakolojik aktivitesi risperidona benzeyen 9-hidroksi-risperidona metabolize olur.

Emilim:

Oral uygulamadan sonra risperidon tam olarak absorbe edilir ve en yüksek plazma düzeyine 1-2 saat içinde ulaşılır. Risperidonun oral mutlak biyoyararlanımı % 70 (CV= %25)'tir. Risperidonun oral relatif biyoyararlanımı tablet için çözeltiye kıyasla % 94 (CV= %10)'tür. Risperidonun absorpsiyonu besinlerden etkilenmez, bu nedenle risperidon besinlerle birlikte ya da ayrı olarak alınabilir. Risperidon kararlı durum plazma konsantrasyonuna hastaların çoğunda 1 günde ulaşır. 9-hidroksi-risperidon kararlı durum plazma konsantrasyonuna uygulamanın 4-5'inci günlerinde ulaşır.

Dağılım:

Risperidon hızla dağılır. Dağılım hacmi yaklaşık 1-2 l/kg'dır. Risperidon plazmada albümin ve $alfa_1$-asit glikoproteine bağlanır. Risperidonun proteinlere bağlanma oranı %90, 9-hidroksi-risperidonun ise %77'dir.

Biyotransformasyon:

Risperidon, CYP2D6 aracılığı ile farmakolojik aktivitesi risperidona benzeyen 9-hidroksi-risperidona metabolize olur. Risperidon ve 9-hidroksi-risperidon birlikte aktif antipsikotik fraksiyonu oluşturur. CYP 2D6 genetik polimorfizm göstermektedir. Yaygın CYP2D6 metabolize ediciler risperidonu hızla 9-hidroksi-risperidona dönüştürürken, zayıf CYP 2D6 metabolize edicilerde bu dönüşüm çok daha yavaş gerçekleşir. Yaygın metabolize ediciler, zayıf CYP 2D6 metabolize edicilere kıyasla daha düşük risperidon ve daha yüksek 9-hidroksi-risperidon konsantrasyonlarına sahip olmakla birlikte, risperidon ve 9-hidroksi-risperidon kombinasyonunun (yani, aktif antipsikotik fraksiyon) farmakokinetiği, tek ve çoklu dozlardan sonra, yaygın ve zayıf CYP 2D6 metabolize edicilerde benzer niteliktedir.

Risperidonun başka bir metabolik yolağı N-dealkilasyondur. İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan in vitro çalışmalarda, klinikteki kullanım konsantrasyonlarındaki risperidonun, sitokrom P450 izoenzimleriyle (CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1,

CYP 3A4 ve CYP 3A5) metabolize edilen ilaçların metabolizmalarını önemli ölçüde inhibe etmediği gösterilmiştir.

Eliminasyon:
Uygulamadan bir hafta sonra, dozun %70'i idrar ve %14'ü feçes ile itrah edilir. İdrarla itrah edilen dozun %35-45'ini risperidon ve 9-hidroksi-risperidon oluşturur. Geri kalan kısım inaktif metabolitlerdir. Psikotik hastalarda oral yoldan kullanılan risperidonun eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir. 9-hidroksi-risperidon ve aktif antipsikotik fraksiyonun eliminasyon yarılanma ömrü 24 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Risperidonun plazma konsantrasyonları, terapotik doz aralığında dozla orantılıdır.
RİSPERDAL oral tablet, RİSPERDAL oral solüsyon ile biyoeşdeğerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılarda: Tek-doz oral risperidonun farmakokinetik çalışmasında, yaşlılarda ortalama olarak %43 daha yüksek aktif antipsikotik fraksiyon plazma konsantrasyonlarında artış ve %38 daha uzun bir yarı ömür ve aktif antipsikotik fraksiyonun klerensinde yaşlılarda %30 azalma görülmüştür.

Pediyatrik hastalarda: Risperidon, 9-hidroksi-risperidon ve aktif antipsikotik fraksiyonun çocuklardaki farmakokinetiği, yetişkinlerdeki ile benzerdir

Böbrek yetmezliğinde: Orta derecede böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde aktif fraksiyonun klerensi, sağlıklı genç yetişkinlerinkinin %48' idir. Aktif fraksiyonun yarılanma ömrü genç yetişkinlerde 16,7 sa, orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda 24,9 sa (ya da genç yetişkinlerden yaklaşık 1,5 kat daha uzun) ve şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda 28,8 sa (genç yetişkinlerden 1,7 kat daha uzun)' dir.

Karaciğer yetmezliğinde: Risperidonun plazma düzeyleri karaciğer yetmezliği olan hastalarda normal bulunmuştur, ancak risperidonun plazma ortalama serbest fraksiyonu yaklaşık % 37,1 artmıştır. Bu verilere göre orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan yetişkinlerde, risperidon ve risperidonun aktif fraksiyonunun oral klerensi ve eliminasyon yarı ömrü genç sağlıklı yetişkinlerden anlamlı derecede farklı değildir.

Cinsiyet, ırk ve sigara alışkanlığı

Bir popülasyon farmakokinetik analizinde, cinsiyet, ırk ya da sigara alışkanlığının risperidon ya da aktif antipsikotik fraksiyonun farmakokinetikleri üzerinde belirgin etki göstermedikleri belirlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Seksüel olarak immatüre sıçan ve köpeklerde dozlamanın başlatıldığı (sub)kronik toksisite çalışmalarında, erkek ve dişi genital yolu ile meme bezlerinde doza bağlı etkiler gözlenmiştir. Bu etkiler, risperidonun dopamin D_2 reseptörünü bloke etmesi sonucu oluşan yüksek serum prolaktin seviyelerine bağlıdır.

Aynı zamanda doku kültürü çalışmaları insan meme tümörlerindeki hücre büyümesinin prolaktin ile uyarılabileceğini düşündürmektedir. Risperidon sıçan ve tavşanda teratojenik bulunmamıştır. Risperidon ile yapılan sıçan üreme çalışmalarında, ebeveynlerin çiftleşme davranışında ve dölün doğum ağırlığı ve sağkalımı üzerinde advers etkiler görülmüştür. Sıçanlarda risperidona rahim içi maruziyet yetişkinlikte kognitif yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. Gebe hayvanlara uygulandığında diğer dopamin antagonistleri dölün öğrenme ve motor gelişimi üzerinde negatif etkilere neden olmuştur. Juvenil sıçanlarla yapılan bir toksisite çalışmasında artmış yavru mortalitesi ve fiziksel gelişimde bir gecikme gözlenmiştir. Juvenil köpeklerle yapılan 40 haftalık bir çalışmada seksüel olgunlaşma gecikmiştir. Adolesanlarda EAA bazında maksimum insan dozunun 3,6 katı bir dozda (1,5 mg/gün) uzun kemik büyümesi etkilenmemiştir; etkiler adolesanlarda EAA bazında maksimum insan dozunun 15 katı bir dozda gözlenmiştir.

Bir dizi testte risperidonun genotoksik olmadığı bulunmuştur. Sıçanlarda ve farelerde risperidona ilişkin oral karsinojenite çalışmalarında hipofiz bezi adenomaları (fare), endokrin pankreas adenomları (sıçan) ve meme bezi adenomlarında (her iki tür) artışlar görülmüştür. Bu tümörler uzamış dopamin D_2 antagonizması ve hiperprolaktinemi ile ilişkili olabilir. Rodentlerdeki bu tümör bulgularının insandaki risk açısından önemi bilinmemektedir. In vitro ve in vivo hayvan modelleri yüksek dozlardaki risperidonun hastalarda teorik olarak artmış Torsades de Pointes riski ile ilişkilendirilmiş QT aralığı uzamasına neden olabileceğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat (inek sütü)

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Hipromeloz 2910 15 mPa.s

Magnezyum stearat

Koloidal susuz silika

Sodyum lauril sülfat

Film kaplama

Hipromeloz 2910 5 mPa.s

Propilen glikol

Titanyum dioksit

Talk

Kinolin sarısı

İndigotindisülfonat alüminyum lak

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

15-30°C arasındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-PE-PVDC/Al blister

Her karton kutu, her biri 10 tablet içeren 2 blister içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malz. San. ve Tic. Ltd. Şti.,

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık, Beykoz-İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

190/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 07.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ