

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESTELA 3 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Risperidon 3 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 70 mg

Sodyum lauril sülfat 0.23 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı film kaplı, çentikli*, oblong, bikonveks tabletler

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RESTELA, pozitif (halüsinasyon, delüzyon, düşünce bozuklukları, saldırganlık, şüphencilik) 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. RESTELA, şizofreni ile ilgili afektif semptomları (depresyon, suçluluk duygusu, anksiyete) da hafifletir. RESTELA, ilk tedaviye cevap verdiği gözlenen yetişkin hastalarda, idame tedavisi sırasında klinik iyileşmenin devamı açısından da etkilidir.

RESTELA, 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 gücünün güçlüğü gibi semptomlarla karakterizedir.

RESTELA, agresif veya diğer yıkıcı davranışların ön planda olduğu davranış ve diğer yıkıcı

davranış bozukluklarının tedavisinde endikedir. RESTELA ayrıca ilk tedaviye cevap verdiği gözlenen çocuk ve adolesanlarda idame tedavisi sırasında klinik iyileşmenin devamı açısından da etkilidir.

RESTELA, 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:

RESTELA, günde bir ya da iki kez verilebilir.

Hastalar günde 2 mg RESTELA 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/gün'ün üzerindeki dozların güvenilirliği araştırılmadığından, bu dozun üzerinde kullanılmamalıdır.

İlave sedasyon gerektiğinde, RESTELA ile tedaviye bir benzodiazepin eklenebilir.

Yaşlılar:

Günde iki kez 0.50 mg ile başlanması önerilir. Bu doz günlük iki kez 0.50 mg'lık artışlarla günde iki kez 1-2 mg'a bireysel olarak ayarlanabilir.

Adolesanlar:

18 yaş altındaki çocuklarda şizofreni tedavisinde veri yetersizliğinden dolayı risperidon kullanılması önerilmez.

Bipolar mani

Yetişkinler:

RESTELA, 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.

Bütün semptomatik tedavilerde olduğu gibi devam eden RESTELA kullanımı sürekli olarak değerlendirilmeli ve uygunluğu kanıtlanmalıdır.

Yaşlılar:

Günde iki kez 0.50 mg ile başlanması önerilir. Bu doz günlük iki kez 0.50 mg'lık artışlarla günde iki kez 1-2 mg'a bireysel olarak ayarlanabilir. Yaşlılarda klinik deneyim sınırlı olduğundan, dikkatli kullanılmalıdır.

Çocuklar ve adolesanlar:

18 yaş altındaki çocuklarda bipolar mani tedavisinde veri yetersizliğinden dolayı risperidon kullanılması önerilmez.

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 0.50 mg önerilir. Bu doz gerektiğinde, en fazla gün aşırı olmak kaydıyla 0.50 mg'lık dozlarla arttırılabilir. Birçok hasta için optimum doz günde bir defa 1 mg'dır. Yine de bazı hastalarda günde bir defa 0.50 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 0.50 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, RESTELA'nın sürekli kullanımı tedavi süresince değerlendirilmeli ve doğrulanmalıdır.

Çocuklar:

5 yaşın altındaki çocuklarda kullanımına dair yeterli deneyim yoktur.

Otizm

Çocuklar ve adolesanlar:

RESTELA'nın dozajı, hastanın ihtiyaç ve cevabına göre kişiselleştirilmelidir.

Dozlamaya, 20 kg'ın altındaki hastalar için günde 0.25 mg, 20 kg ve üstündeki hastalar için ise günde 0.50 mg ile başlanmalıdır.

4. günde doz; 20 kg'ın altındaki hastalar için 0.25 mg, 20 kg ve üstündeki hastalar için de 0.50 mg arttırılabilir.

Bu doz devam ettirilmeli ve cevap yaklaşık olarak 14. günde değerlendirilmelidir. Sadece

yeterli klinik cevap veremeyen hastalarda, ilave doz artırımını düşünülebilir. 20 kg'ın altındaki hastalar için 0.25 mg ve 20 kg ve üstündeki hastalar için 0.50 mg doz artırımları, 2 hafta ve daha uzun aralarla 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.

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

Ağırlık Kategorileri	Günler 1-3	Günler 4-14+	Doz artışının gerektiği durumlardaki doz artırımını	Doz aralığı
<20 kg	0.25 mg	0.50 mg	≥2 hafta aralarla +0.25 mg	0.50-1.5 mg
≥20 kg	0.50 mg	1.0 mg	≥2 hafta aralarla +0.50 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.

RESTELA, günde bir kere veya günde iki kere uygulanabilir.

Somnolansı olan hastalar, dozlamada, günde bir kereden ya yatmadan önce günde bir kereye, ya da günde iki kereye geçişten fayda görebilirler.

Yeterli klinik cevaba ulaşıldığında ve devam ettirildiğinde, etkililik ve güvenliliğin optimal dengesine ulaşmak için yavaş yavaş dozun azaltılması düşünülebilir.

5 yaşın altındaki çocuklarda kullanımına dair yeterli deneyim yoktur.

Uygulama şekli:

Oral yoldan bir bardak su ile alınır.

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, RESTELA tedavisi başladığında daha önceki tedavinin yavaş yavaş kesilmesi önerilir. Ayrıca, tıbbi olarak uygun olduğunda, depo antipsikotiklerden geçiş için bir sonraki planlanan enjeksiyon yerine, RESTELA 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 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 RESTELA 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.

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.

Risperidon 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 Risperidon ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo uygulanan hastalardaki %3.1 oranına kıyasla

risperidon 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

Risperidon 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. Furosemid+risperidon 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 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) risperidon 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, 7,50). Bu artan riske yönelik mekanizma bilinmemektedir. Diğer antipsikotikler ve diğer hasta popülasyonlarında artan risk göz ardı edilemez. RESTELA, inme risk faktörleri olan hastalarda dikkatle 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 risperidon ile tedavi edilmemelidir.

Doktorlara, ayrı hastalarda inme riski prediktörlerini de göz önünde bulundurarak, demanslı yaşlı hastalarda RESTELA kullanımının riskleri ve faydalarının 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.

RESTELA, 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. RESTELA 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 Pozoloji ve uygulama şekli). Hipotansiyon görüldüğünde doz azaltılmalıdır.

Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz

Risperidon 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 öyküsünde sahip hastalar tedavinin ilk birkaç ayı boyunca izlenmeli ve ortada başka nedensel faktörler yokken WBC'de klinik olarak anlamlı bir düşüşe yönelik ilk belirtide risperidon kullanımına son verilmesi düşünülmelidir.

Klinik olarak anlamlı nötropeni 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 nötropeni olan hastalar (mutlak nötrofil sayımı $<1 \times 10^9/L$) RESTELA 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.

Nöroleptik Malignant Sendrom (NMS)

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

Parkinson Hastalığı veya Lewy Cisimlerinin bulunduğu Demansı

Parkinson Hastalığı veya Lewy Cisimcikli Demansı (DBL) olan hastalara RESTELA 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 tutulmuştur. Bu artan duyarlılığın semptomları arasında,

ekstrapiramidal semptomlara ek olarak, konfüzyon, küntleşme, sık düşmelerin olduğu postural instabilite bulunabilir.

Hiperglisemi ve Diabetes Mellitus

RESTELA tedavisi sırasında hiperglisemi, diabetes mellitus ve önceden var olan diyabetin alevlenmesi bildirilmiştir.

Bazı durumlarda vücut ağırlığında bir ön artış rapor edilmiştir. Bu bir predispozan faktör olabilir. Ketoasidoz ile ilişki çok nadir olarak ve diyabetik koma ile ilişkili nadir olarak rapor edilmiştir. Uygun klinik izlem, kullanılan antipsikotik kılavuz kurallarına uygun olarak tavsiye edilebilir. RESTELA dahil olmak üzere herhangi bir atipik antipsikotik ile tedavi edilen tüm hastalarda hiperglisemi semptomları (örneğin polidipsi, poliüri, iştah ve halsizlik gibi) izlenmelidir ve diyabet hastaları glikoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Kilo Alımı

Anlamli kilo alımı bildirilmiştir. RESTELA kullanıldığında kilo alımının izlenmesi önerilir.

Hiperprolaktinemi

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. RESTELA, daha önceden hiperprolaktinemisi ve olası bir prolaktine bağlı tümörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

QT Aralığı

RESTELA, kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte reçete edildiğinde dikkatli olunmalıdır. RESTELA'nın da dahil olduğu antipsikotikler, Uzamış QT Sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabileceğinden, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında RESTELA kullanılmamalıdır.

Nöbetler

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

Priapizm

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

Vücut Sıcaklığının Regülasyonu

Vücudun vücut sıcaklığını düşürme yeteneğinin bozulması antipsikotik ilaçlarla ilişkilendirilmiştir. Aşırı egzersiz, aşırı ısıya maruz kalma, eş zamanlı antikolinergik tedavi görme veya dehidratasyona uğrama gibi vücut ısısının artmasına katkıda bulunabilecek tablolar geçirebilecek hastalara RESTELA 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

Böbrek yetmezliği olan hastalar aktif antipsikotik fraksiyonu elimine etmek için normal böbrek fonksiyonu olan erişkinlerde daha az yeteneğe sahiptir. Karaciğer yetmezliği olan hastaların plazma konsantrasyonunda risperidon serbest fraksiyonunda artışlar vardı (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 olası risk faktörleri, RESTELA ile tedaviden önce ve sonra tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Intraoperatif Floppy Iris Sendrom

RESTELA gibi alfa₁ adrenerjik antagonist etkili ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, katarakt ameliyatı sırasında Intraoperatif Floppy Iris Sendrom (IFIS) gözlenmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8)

IFIS operasyon sırasında ve sonrasında göz komplikasyonları riskini artırabilir. Göz cerrahları, ameliyat öncesinde hastanın alfa₁ adrenerjik antagonist etkili ilaçları halen veya önceden kullanıp kullanmadığını bilmelidir. Katarakt cerrahi öncesinde, alfa₁ adrenerjik blokör tedavisini durdurmanın potansiyel yararı incelenmemiştir ve antipsikotik tedaviyi durdurma riskiyle karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

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.

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.

RESTELA 70 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

RESTELA 0.23 mg sodyum lauril sülfat içerir. RESTELA her bir tablette 23 mg'dan daha az sodyum içerir. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, antiaritmikler (örn. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiyodaron, sotalol), trisiklik antidepresan (örn. amitriptilin), 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 dengesizliğine (hipokalemi, hipomagnezemi) ve bradikardiye yol açabilen ya da risperidonun hepatik metabolizmasını inhibe eden ilaçlarla birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu liste indikatiftir ve detaylandırılmamıştır.

RESTELA'nın diğer ilaçları etkileme potansiyeli:

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

RESTELA, 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.

Pazarlama sonrası risperidon ve antihipertansif tedavinin birlikte kullanılması ile klinik olarak belirgin hipotansiyon gözlenmiştir.

RESTELA, lityum, valproat, digoksin veya topiramatin farmakokinetiğini klinik olarak belirgin biçimde etkilemez.

Diğer ilaçların RESTELA'yı etkileme potansiyelleri:

Karbamazepinin, risperidonun plazmadaki aktif antipsikotik fraksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Rifampisin, fenitoin ve fenobarbital gibi CYP3A4 karaciğer enzimlerini P-glikoprotein (P-gp) ile birlikte indükleyen diğer ilaçlarla da benzer etkiler görülebilir. Karbamazepin ya da diğer CYP3A4 karaciğer enzimi/P-gp indükleyen ilaçların başlatılması ya da kesilmesinden sonra RESTELA'nın dozu hekim tarafından tekrar değerlendirilmelidir.

CYP2D6 inhibitörleri olan fluoksetin ve paroksetin, risperidonun plazma konsantrasyonlarını artırır, ancak ilacın aktif antipsikotik fraksiyonunu daha az artırır. Kinidin gibi başka CYP 2D6 inhibitörlerinin, risperidon plazma konsantrasyonlarını benzer şekilde etkileyebilecekleri beklenmektedir. Birlikte fluoksetin veya paroksetin tedavisi başlandığında veya kesildiğinde, RESTELA dozu hekim tarafından tekrar değerlendirilmelidir.

Bir CYP 3A4 ve P-gp inhibitörü olan Verapamil, risperidonun plazma konsantrasyonunu artırır.

Galantamine ve donezepil, risperidonun farmakokinetiği ve aktif antipsikotik fraksiyon üzerine klinik olarak anlamlı bir etki göstermemektedir.

Fenotiyazinler, trisiklik antidepresanlar ve bazı beta-blokörler risperidonun plazma konsantrasyonunu artırır, ancak aktif antipsikotik fraksiyonun konsantrasyonunu etkilemez. Amitriptilin, risperidonun veya aktif antipsikotik fraksiyonunun farmakokinetiğini etkilemez. Simetidin ve ranitidin risperidonun biyoyararlanımını artırırlar, ancak aktif antipsikotik fraksiyon üzerindeki bu etki yalnızca marjinal düzeydedir. Bir CYP3A4 inhibitörü olan eritromisin, risperidon ve aktif antipsikotik fraksiyonunun farmakokinetiğini değiştirmez.

Çocuklar ve adolesanlarda psikolojik uyarıcıların (örn. metilfenidat) RESTELA ile birlikte kullanılması ilaçların farmakokinetiklerini ve RESTELA etkililiğini değiştirmez.

Eşzamanlı olarak furosemid alan demanslı yaşlı hastalarda mortalitenin artması konusunda bölüm 4.4'e bakınız.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Birlikte furosemid kullanan demanslı yaşlı hastalarda artan mortalite ile ilgili olarak "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RESTELA'nın 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 (RESTELA 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. RESTELA 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, RESTELA 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, reproduktif fonksiyonu inhibe edebilir.

Klinik dışı çalışmalarda konuya ilişkin etkiler gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RESTELA 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 anlaşılincaya kadar araç ve makine kullanmamaları önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (\geq %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 (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1000); çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	Advers ilaç reaksiyonları				
	Sıklık				
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Pnömoni, bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu, grip, kulak enfeksiyonu	Solunum sistemi enfeksiyonu, sistit, göz enfeksiyonu, tonsillit, onikomikoz, selülit lokalize enfeksiyon, viral enfeksiyon, acarodermatitis	Enfeksiyon	
Kan ve lenf			Nötropeni, beyaz	Agranülositoz ^c	

sistemi hastalıkları			kan hücresi sayısında azalma, trombositopeni, anemi, hematokrit azalması, eozinofil sayısında artma,		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon ^c	
Endokrin hastalıkları		Hiperprolaktinemi ^a		Uyumsuz antidiüretik hormon salgılama, idrarda glukoz bulunması	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Kilo alımı, İştahta artış, iştahta azalma	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	Künt afekt, anorgazmi	
Sinir sistemi hastalıkları	baş ağrısı, Parkinsonizm ^d , somnolans/ sedasyon	Akatizi ^d , distoni ^d , diskinezi ^d tremor, sersemlik,	Tardif diskinezi, serebral iskemi, uyaranlara yanıt verememe, bilinç kaybı, depresif bilinç durumu, konvülsiyon ^d , senkop, psikomotor hiperaktivite, denge bozukluğu, anormal koordinasyon postural sersemlik, dikkat bozukluğu, disartri, disguzi, hipoestezi,	Nöroleptik malign sendrom, serebrovasküler olay, diyabetik koma, sendeleme	

			parestezi		
Göz hastalıkları		Bulanık görme, konjunktivit	Fotofobi, göz kuruluğu, göz yaşarmasında artma, oküler hiperemi	Glokom, göz hareket bozukluğu, göz yuvarlanması, göz kapağı kenarında kabuklanma, fotofobi, floppy iris sendromu (intraoperatif) ^c	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, kulak çınlaması kulak ağrısı,		
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi	Atriyal fibrilasyon, Atriyovenriküler blok, iletim bozukluğu, elektrokardiyogramda QT uzaması, bradikardi, normal olmayan elektrokardiyogram, palpasyonlar,	Sinüs aritmi	
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon	Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, kızarma	Akciğer embolisi, 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	
Gastrointestinal hastalıklar		Abdominal ağrı, kusma, abdominal rahatsızlık, diyare, bulantı, konstipasyon, diş ağrısı,	Fekal idrar kaçırma, fekalom, gastroenterit, disfaji, midede veya barsakta gaz birikimi	Pankreatit, bağırsak tıkanıklığı, dudak iltihabı (şilit), şişmiş dil	İleus

		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
Kas-iskelet bozuklukları, 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 hastalıkları		İdrar tutamama	Pollaküri, idrar retansiyonu, dizüri		
Gebelik, peuperiyum durumları ve perinatal durumlar				Neonatal ilaç yoksunluk sendromu ^c	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Erektile 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 bölgesine ilişkin hastalıklar		Ödem ^d , yüksek ateş, göğüs ağrısı, asteni, yorgunluk, ağrı	Yüzde ödem, titreme, vücut sıcaklığında artış, anormal yürüme, susama, göğüste rahatsızlık hissi,	hipotermi, vücut sıcaklığında azalma, periferik soğukluk, ilaç	

			rahatsızlık, keyifsizlik, anormal hissetme,	yoksunluk sendromu, endürasyon ^c	
Hepato-bilier hastalıklar			Transaminaz artışı, gama- glutamiltransfera z artışı, hepatik enzim artışı	Sarılık	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		Düşme	Prosedürel ağrı		

^a Hiperprolaktinemi bazı olgularda jinekomasti, menstrüel bozukluk, amenore ve galaktoreye neden olabilir.

^b Plasebo kontrollü araştırmalarda, diabetes mellitus risperidon tedavisindeki hastalarda %0.18 oranında, plasebo grubunda ise %0.11 oranında bildirilmiştir. Tüm klinik araştırmalardaki bütünsel insidansı, risperidon tedavisindeki tüm hastalarda %0.43 olmuştur.

^c Risperidon klinik çalışmalarında gözlenmemiş, ama risperidon ile pazarlama sonrası dönemde gözlenmiştir.

^d Ekstrapiramidal bozukluk oluşabilir: Parkinsonizm (tükürük salgısında artış, kas-iskelet sertliği, 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, kas seğirmesi, koreatetozis, atetozis ve miyoklonus), distoni. Distoni şunları kapsamaktadır; distoni, hipertoni, tortikollis, istemsiz kas kasılmaları, kas kasılması, blefarospazm, okülogirasyon, 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. Konvülsiyon içeriği; Grand-mal konvülsiyon. Menstrüel bozukluk şunları içerir; düzensiz menstrüasyon, oligomenore. Ödem şunları içerir; generalize 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 enjektabil formülasyonlar dahil) birbirleri için geçerlidir.

Yukarıdaki advers reaksiyonlara ek olarak, paliperidon ürünleriyle aşağıdaki advers reaksiyon kaydedilmiştir ve RESTELA ile de ortaya çıkması 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 artimi, 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 \geq % 7'si oranında kilo alma kriterini karşılayan risperidon ve plasebo ile tedavi edilen yetişkin şizofreni hastalarının oranları, 6 ila 8 haftalık bir havuzda plasebo kontrollü çalışmalarda karşılaştırılmıştır ve plaseboya (% 9) nazaran risperidon (% 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 \geq % 7 oranında artış insidansı risperidon (% 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 popülasyonlar hakkında ek bilgi

Yetişkin hastalara oranla demanslı yaşlı hastalarda veya pediatrik 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 kaza sırasıyla % 1,4 ve % 1,5 sıklığına sahip AİR'ler olarak bildirilmiştir. Ayrıca, aşağıdaki AİR'lerin demanslı yaşlı hastalarda \geq % 5 sıklığında olduğu ve diğer yetişkin popülasyonda görülen sıklığın en az iki katı olduğu bildirilmiştir: idrar yolu enfeksiyonu, periferik 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) \geq % 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: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

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 risperidon ve paroksetinin birlikte kullanımındaki doz aşımı ile ilişkili olarak Torsade 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.

RESTELA'ya özgü bir antidot yoktur. Bu yüzden uygun destekleyici önlemler alınmalıdır. Hipotansiyon ve dolaşım kolapsı intravenöz sıvı ve/veya semptomimetik ajanlar gibi uygun önlemlerle tedavi edilmelidir. Şiddetli ekstrapiramidal semptomlarda antikolinergik tedavi uygulanmalıdır. Hasta durumu düzelineye kadar yakın tıbbi gözlem altında tutulmalı ve izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antipsikotikler

ATC kodu: N05A X08

Etki mekanizması:

Risperidon, kendine özgü özellikleri olan selektif bir monoaminerjik antagonisttir. Serotoninerjik 5-HT₂ ve dopaminerjik D₂ reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanır. Alfa-adrenerjik reseptörlere, daha düşük afiniteyle H₁-histaminerjik ve alfa₂-adrenerjik reseptörlere de bağlanır. Risperidonun kolinerjik reseptörlere afinitesi yoktur. Risperidon, güçlü bir dopamin D₂ 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 tedavisindeki etkililiği, şizofreni için DMS-IV kriterlerine uyan 2500'den fazla hastanın katıldığı, 4 ila 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 üstündü. 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 üstündü. 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 bulundu. 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 bozukluk manik epizotlar

Bipolar I bozukluğa bağlı manik epizotların akut tedavisinde risperidon monoterapisinin etkililiği üç çift-kör, plasebo kontrollü monoterapi çalışmasında, DMS-IV kriterleri temelinde bipolar I bozukluğu olan yaklaşık 820 hasta üzerinde ortaya konulmuştur. Bu üç çalışmada, 1 ile 6 mg/gün dozunun 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 \geq %50 azalma gösteren hastaların yüzdesi, risperidon için plasebodan anlamlı olarak daha yüksektir. 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 duygu durum stabilize edici ajanlara eklenen risperidonun etkililiği, bipolar I bozukluk için DMS-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, 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 sonuçlanmıştır. Yapılan bir post-hoc analizde karbamazepin grubu analiz dışında tutulduğundan, lityum ya da valproat ile kombine edilen risperidon, YMRS toplam skorunun azaltılmasında tek başına lityum veya valproattan üstün bulunmuştur.

Demansla kalıcı saldırganlık

Risperidonun, saldırganlık, ajitasyon, psikoz, aktivite gibi davranışsal bozukluk ve afektif bozukluklar içeren Davranışsal ve Psikolojik Demans Semptomları (BPSD) tedavisindeki etkililiği, çift-kör, plasebo kontrollü üç çalışma kapsamında, orta dereceli ile şiddetli demans 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, sırayla 0.5 ile 4 mg/gün ve 0.5 ile 2 mg/gün aralıklarındaki risperidon doz grupları kullanılmıştır. Risperidon yaşlı demans hastalarında saldırganlığın 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 ulaşır. Risperidonun oral mutlak biyoyararlanımı %70 (CV=%25)'tir. Risperidonun oral relatif biyoyararlanımı tablet için ~~tablet~~ 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 alfa₂-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. Yoğun CYP2D6 metabolize ediciler risperidonu hızla 9-hidroksi-risperidona dönüştürürken, zayıf CYP 2D6 metabolize edicilerde bu dönüşüm çok daha yavaş gerçekleşir. Yoğun 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, yoğun 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 etmediğı 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, terapötik doz aralığında dozla orantılıdır.

Risperidon oral tablet, risperidon oral solüsyon ve risperidon ağızda çözünür tablet ile biyoeşdeğerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda: Tek-doz 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: Böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif antipsikotik fraksiyon klerensinin %60 azaldığı ve aktif plazma konsantrasyonunun yükseldiği görülmüştür.

Karaciğer yetmezliğinde: Risperidonun plazma düzeyleri karaciğer yetmezliği olan hastalarda normal bulunmuştur, ancak risperidonun plazma ortalama serbest fraksiyonu yaklaşık %35 artmıştır.

Cinsiyet, ırk ve sigara alışkanlığı: Bir popülasyon farmakokinetik analizde, 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 dozlamının başlatıldığı (sub)kronik toksisite çalışmalarında, erkek ve dişi genital yolu ile meme bezlerinde doza bağlı etkiler gözlenmiştir. Bu etkiler, risperidonun dopamin D₂ 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 karsinogenesis çalışmaları hipofiz bezi adenomaları (fare),

endokrin pankreas adenomları (sıçan) ve meme bezi adenomlarında (her iki tür) artışlar görülmüştür. Bu tümörler uzamış dopamin D₂ antagonizmi ve hiperprolaktinemi ile ilişkili olabilir. Sıçanlardaki bu tümör bulgularının insan riski açısından ilgisi bilinmemektedir, *in vitro* ve *in vivo* hayvan modelleri yüksek dozlardaki risperidonun hastalarda teorik olarak artmış Torsade de Pointes riski ile ilişkilendirilmiş QT aralığı uzamasına neden olabileceğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Jelleştirilmiş mısır nişastası

Laktoz monohidrat

Hipromelloz 6 cP

Mikrokristalin selüloz

Koloidal anhidr silika

Sodyum lauril sülfat

Magnezyum stearat

Film kaplama

Opadry 02B22023 yellow, aşağıdakilerden oluşur:

Hipromelloz 5 cP

Makrogol 400

Titanyum dioksit

Quinoline yellow

Talk

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir yüzü şeffaf PVDC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo blister ambalaj

Her kutu 20 film tablet içeren ambalajlar ve kullanma talimatı ile kullanıma sunulmaktadır.

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

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

124/49

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ