

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERİLİFE 1 mg/ml Oral Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 1ml oral çözelti 1 mg risperidon içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Berrak, sarımsı akıcı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PERİLİFE

- Pozitif semptomların (halüsinasyon, delüzyon, düşünce bozuklukları, saldırganlık, şüphecilik) ve/veya negatif semptomların (künt afekt, duygusal ve sosyal çekingenlik ve konuşma yetersizliği) görüldüğü akut ve kronik şizofrenik psikozlarda ve diğer psikotik durumlarda,
- Şizofreni ile ilgili afektif semptomların (depresyon, suçluluk duygusu, anksiyete) azaltılmasında,
- Tedavinin başlangıcında olumlu cevap veren hastalarda, idame tedavisi sırasında klinik iyileşmenin devamının temininde,
- Saldırganlık (sözlü saldırı, fiziksel şiddet), aktivite bozuklukları (ajitasyon) veya psikotik semptomların belirgin olduğu yaşlı hastalarda, demansa bağlı davranış bozukluklarının tedavisinde,
- Bipolar hastalığın manik epizodunun tedavisinde,
- Zarar verici (örn: saldırganlık, kendine zarar verici veya fevri) davranışların ön planda olduğu, entellektüel işlevleri ortalamanın altında veya mental retardasyonlu çocuk, ergen ve erişkinlerde davranım ve diğer yıkıcı davranış bozukluklarında,
- 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

Aşağıda ayrıntıları verilen bazı dozlara, bu farmasötik formla ulaşılması mümkün olmayabilir.

Şizofreni Tedavisinde

Diğer antipsikotiklerden geçiş : Tıbbi açıdan uygun olduğu durumlarda, diğer antipsikotiklerden

PERİLİFE'ye geçerken, PERİLİFE'ye başlamayla eşzamanlı olarak, önceden kullanılan ilacın yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Yine tıbbi açıdan uygun olduğu takdirde, depo antipsikotiklerle tedavinin kesilmesi öngörülyorsa, yapılması gereken ilk enjeksiyon zamanında bu ilacın yerine PERİLİFE tedavisine başlanabilir. Uygulanmakta olan anti-Parkinson ilaç tedavisinin sürdürülüp sürdürülmemesi konusu periyodik olarak değerlendirilmelidir.

PERİLİFE günde bir ya da iki kez kullanılabilir. PERİLİFE'in başlangıç dozu 2mg/gün olmalıdır. Bu doz ikinci günde 4 mg'a kadar çıkarılabilir. Ondan sonra doz aynı kalabilir ya da hastanın gereksinimlerine göre ayarlanabilir. Hastaların çoğu için günlük 4 mg ile 6 mg arasındaki dozlar yeterli olmaktadır. Ancak, bazı hastalarda başlangıç dozuna uyum sürecinin daha yavaş olması ve tedavi süresince daha düşük dozların kullanılması daha uygun olabilir.

Günde 10 mg'ın üzerindeki dozların, daha düşük dozlara kıyasla daha etkili olduğu kanıtlanmamış olup, aynı zamanda ekstrapiramidal semptomlara da neden olabilir. Günde 16 mg/gün'ün üzerindeki dozların emniyeti saptanmamış olduğundan, bu dozun üzerinde kullanılmamalıdır.

Aynı zamanda sedatif etki de isteniyorsa, PERİLİFE bir benzodiazepin ile birlikte kullanılabilir.

Bipolar bozukluğa bağlı mani durumunda birlikte tedavide:

Başlangıç dozu olarak, günde bir kez 2 mg önerilir. Bu doz, bireysel ihtiyaca göre, güneşiridandan daha sık olmamak üzere, 2 mg/gün'e kadar arttırılabilir. Hastaların çoğu, 1-6 mg/gün arasındaki dozlardan yarar görür.

Davranış ve diğer yıkıcı davranış bozukluklarında:

50 kg veya üzerinde olan hastalar: Başlangıç dozu olarak günde bir kez 0.5 mg önerilir. Bu doz gerektiğinde, en sık her iki günde bir olmak şartıyla, 0.5 mg'lik dozlarla arttırılabilir. Birçok hasta için optimum doz günde bir kez alınan 1 mg'dir. Bununla beraber, bazı hastalarda günde bir kez uygulanan 0.5 mg'lik dozlarla fayda sağlanırken, bazılarında günde bir kez, 1.5 mg ile en iyi sonuç alınabilir.

50 kg'ın altında olan hastalarda: Başlangıç dozu olarak günde bir kez 0.25 mg önerilir. Bu doz gerektiğinde, en sık her iki günde bir olmak şartıyla 0.25 mg'lik dozlarla arttırılabilir. Birçok hasta için optimum doz günde bir kez alınan 0.5 mg'dir. Bununla beraber, bazı hastalarda günde bir kez uygulanan 0.25 mg'lik dozlarla fayda sağlanırken, bazılarında günde bir kez 0.75 mg ile en iyi sonuç alınabilir.

Tüm semptomatik tedavilerde olduğu gibi, PERİLİFE'in sürekli kullanımı tedavi süresince değerlendirilmeli ve gözlenmelidir.

Otizm:

PERİLİFE'in 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 0,5 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 14. günde değerlendirilmelidir. Sadece yeterli klinik cevap veremeyen hastalarda, ilave doz artırımı düşünülebilir. 20 kg'ın altındaki hastalar için ise 0,50 mg doz artırımları, 2 hafta ve daha uzun aralar ile yapılmalıdır..

Klinik çalışmalarda, çalışılan en yüksek doz, 20 kg'ın altındaki hastalarda 1,5 mg'ı, 20 kg ve üstündeki hastalarda 2,5 mg'ı ve 45 kg ve üstündeki hastalar için 3,5 mg'ı aşmamıştır.

Otistik bozukluğu olan pediatrik hastalarda Perilife dozları (toplam mg/kg/gün)

Ağırlık	1-3 günler	4-14+ günler	Doz artışı gerek durumlardaki doz artırım	Doz dağılımı
<20 kg	0,25 mg	0,5 mg	≥2 hafta aralarda +0,25 mg	0,5-1,5 mg
≥20 kg	0,5 mg	1 mg	≥2 hafta aralarda +0,5 mg	1-2,5 mg *
Tüm	0.01 mg/kg/gün	0.02 mg/kg/gün	≥2 hafta aralarda +0,01 mg/kg/gün	0.02-0.06 mg/kg/gün

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

Uygulama şekli

PERİLİFE, oral kullanım içindir. Günde bir veya günde 2 kez uygulanabilir. Yemeklerle beraber ya da yemeklerden ayrı olarak, mineral suyu, portakal suyu veya kahve gibi içeceklerle ile seyreltilerek alınabilir. Ancak böyle bir seyreltme yapıldığında, ilaç hemen tüketilmelidir. Çözelti çay ile seyreltilmemelidir.

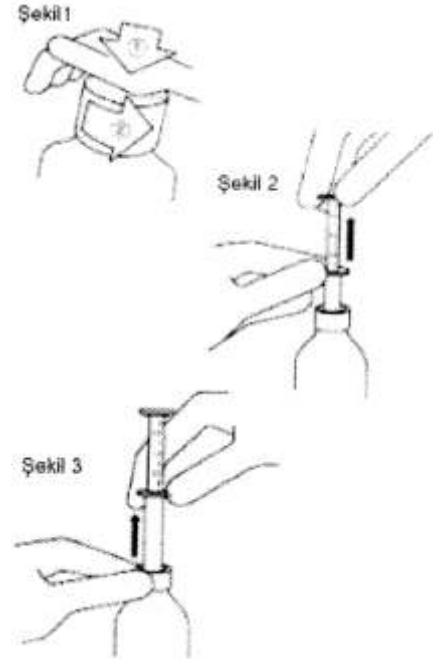
Uygulama şekli yanda yer alan şekille açıklanmaktadır:

Şekil 1. Şişe çocuk emniyetli kapaklıdır, bu nedenle şişe, plastik vidalı kapağı bastırarak, saatin aksi yönünde çevirirerek açın.

Şekil 2. Pipeti şişeye üstten sokun. Alt halkayı tutarken üst halkayı ihtiyacınız olan mililitre veya miligrama getirin.

Şekil 3. Alt halkayı tutarak tüm pipeti şişeden çıkarın. Pipeti çay dışında, alkollü olmayan bir içeceğe, üst halkayı aşağı doğru kaydırarak boşaltın.

Şişeyi kapatın ve pipeti suyla yıkayın.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Orta veya ağır böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği durumunda günlük doz azaltılmalıdır. Tedaviye, günde iki kez 0.5 mg ile başlanması önerilir. Bu doz günde iki kez 0.5 mg şeklinde artırılarak günde 1-2 mg'a kadar çıkmak suretiyle ayarlanabilir. Bu grup hastalarda daha fazla deneyim kazanılmıncaya kadar, PERİLİFE dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

PERİLİFE'in şizofreni tedavisinde 15 yaşın altındaki çocuk ve gençlerde güvenilirlik ve etkinliği üzerine veriler yeterli olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Bipolar mani tedavisinde 18 yaşın altındaki çocuklar ve ergenlerde, PERİLİFE kullanımı ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Yıkıcı davranış bozukluklarında veya otistik bozukluğa bağlı huzursuzluk tedavisinde ise 5 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı üzerine yeterli veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon (Demanslı hastalar hariç)

Şizofreni ve bipolar mani tedavisinde, başlangıç dozu olarak günde iki kez 0.5 mg önerilir. Bu doz, günde iki kez 0.5 mg şeklinde artırılarak günde 1-2 mg'a kadar çıkmak suretiyle ayarlanabilir.

PERİLİFE, yaşlı hastalarda iyi tolere edilmektedir. Hastanın ilacı iyi tolere ettiği ancak yeterli etkinin görülmediği durumlarda, daha yüksek dozlar uygulanabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PERİLİFE, içerdiği etkin madde veya formüldeki diğer bileşenlerden herhangi birine karşı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Risperidonun alfa1-blokaj etkisi nedeniyle, özellikle de başlangıç dozunun ayarlanması döneminde, ortostatik hipotansiyon oluşabilir. Risperidon, bilinen kardiyovasküler rahatsızlıkları (kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, ileti anomalileri, dehidratasyon, hipovolemi veya serebrovasküler hastalık gibi) olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve doz kademeli olarak artırılmalıdır (Bkz. 4.2). Hipotansiyon oluşması durumunda dozun azaltılması düşünülmelidir.

Dopamin reseptörleri üzerinde antagonist etkisi olan ilaçlar, özellikle dil ve/veya yüzdeki istem dışı ritmik hareketlerle karakterize olan tardif diskinezinin ortaya çıkmasını arttırabilmektedir. Ekstrapiramidal semptomların tardif diskinezi gelişmesinde muhtemel risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Risperidon, diğer klasik nöroleptiklere kıyasla, ekstrapiramidal semptomlara neden olma oranının çok daha düşük olması nedeniyle tardif diskinezi meydana getirme olasılığı da daha düşüktür. Tardif diskinezi belirtilerinin ortaya çıkması halinde, tüm antipsikotik ilaçların kesilmesi düşünülmelidir. Yaşlı hastalar, demanslı (kadın) hastalar ve bipolar hastalığı olanlar için tardif diskinezi gelişme riski daha yüksektir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) belirtileri olan, hipertermi, kaslarda sertleşme, otonomik stabilitede bozukluklar, bilinçte değişimler ve kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde artış görülmesi halinde, risperidon dahil kullanılan tüm antipsikotik ilaçlar kesilmeli ve hasta derhal hastaneye gönderilmelidir.

Risperidonun, parkinson hastalarında semptomları kötüleştirebileceği ve NMS riskini arttırabileceği göz önüne alınarak, doktorun, risk-yarar değerlendirmesini dikkatle yapması gerekir.

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.

Demans teşhisi konulan 65 yaş üstü hastalar üzerinde yürütülen plasebo kontrollü 6 çalışmanın analizinde, risperidon tedavi edilen grupta istenmeyen kardiyovasküler olaylar %3.3 (33/989), plasebo alan grupta ise % 1.2 (8/693) sıklıkta görülmüştür. Yani risperidon bu grup hastalarda, iskemik beyin olayları riskini üç kat arttırmaktadır [Relatif risk(RR)=3.0, güven sınırları: %95 1.3-7.4].

Beyin iskemik olay öyküsü olan hastalar çok yakından izlenmelidir.

Her durumda, hastalar ve bakıcıları, halsizlik, yüzde, ellerde veya ayaklarda hissizlik ve uyuşukluk, konuşma ve görme sorunları gibi beyin iskemik olay semptomlarını veya belirtilerini düşündürecek durumları fark ettiklerinde derhal doktora başvurmaları ve tedaviyi kesmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Glokom, diyabet, prolaktin bağımlı tümörlü hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Klasik nöroleptikler nöbet eşiğini düşürür. Risperidon epileptik hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Yaşlı hastalarda demansla ilişkili psikoz tedavisinde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda sadece risperidon alanlarla (mortalite insidansı: % 3.1, ort yaş 84, yaş aralığı 70 - 96) veya sadece furosemid alanlarla (mortalite insidansı: % 4.1, ort yaş 80, yaş aralığı 67 - 90) karşılaştırıldığında furosemid ile risperidon kombine tedavisinin mortalite insidansını artırdığı (%7.3, ort. yaş 89, yaş aralığı 75-97) yapılan 4 klinik çalışmanın 2'sinde gözlenmiştir. Bu bulguları açıklayacak bir patofizyolojik mekanizma tespit edilmemiştir. Buna rağmen bu kombinasyonun kullanımında risk yarar analizi yapılarak karar verilmelidir.

Risperidon'un diğer diüretik ilaçlarla beraber kullanımında mortalite insidansında benzer bir artış gözlenmemiştir. Yaşlı hastalarda demansla ilişkili psikozda tedaviden bağımsız olarak dehidratasyondan, genelde mortalite risk faktörü olduğundan, dikkatle kaçınılmalıdır.

Risperidon kilo artışına neden olabileceğinden, hastalar aşırı yememeleri konusunda uyarılmalıdır.

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Antipsikotiklerin kullanımı ile özefagusda dismotilite ve aspirasyon ilişkisi bulunmuştur. Alzheimer hastalığı gibi, aspirasyon pnömonisi riski bulunan hastalıklarda dikkatle kullanılmalıdır.

Psikotik hastalıklarda ve bipolar bozukluklarda intihar girişimi ihtimali zaten vardır. Yüksek riskli hastalarda tedavinin başlangıcından itibaren bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Reçete edilen doz, mümkün olan en küçük doz olmalıdır.

Yüksek doz antipsikotik ilaçların ani kesilmesi durumunda, bulantı, kusma, ödem, uykusuzluk dahil olmak üzere akut ilaç kesilme semptomları nadiren görülmektedir. Bu nedenle dozun kademeli olarak azaltılıp kesilmesi önerilmektedir.

Kola, çay ve alkollü içeceklerle alınmaması önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risperidon'un diğer ilaçlarla kombine kullanımı konusunda sistematik bir çalışma yapılmamıştır.

Risperidon'un merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkileri göz önüne alınarak, MSS'ni etkileyen ilaçlarla birlikte kullanırken çok dikkatli olunmalıdır.

Risperidon, levodopa ve diğer dopamin agonistlerin etkileşimini antagonize edebilir. Karbamazepinin, risperidon aktif antipsikotik fraksiyonunun (Risperidon ve aktif metaboliti 9-hidroksi risperidon) plazma düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Benzer bir etki, fenitoin, rifampisin ve fenobarbital gibi diğer hepatik enzim indükleyicilerle de gözlenmiştir.

Karbamazepin ve diğer hepatik enzim indükleyiciler kesilirken risperidonun dozunun azaltılması gerekebilir.

Fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar ve bazı beta-blokerler, risperidonun plazma konsantrasyonunu artırabilirlerse de antipsikotik fraksiyonda (risperidon+aktif metaboliti) herhangi bir artışa neden olmazlar. Amitriptilin, risperidonun ve aktif antipsikotik fraksiyonun farmakokinetiğini etkilemez. Simetidin ve ranitidin, risperidonun ve az miktarda da aktif antipsikotik fraksiyonunun biyoyararlanımını artırmaktadır.

Klozapinin risperidon ile kronik olarak birlikte kullanılması, risperidon klerensini azaltabilir. CYP450'nin 2D6 izoenzimini inhibe eden bir antidepresan olan paroksetin, risperidonun plazma konsantrasyonunu % 45, aktif antipsikotik fraksiyonununkini ise % 65 oranında arttırmaktadır. Bu nedenle, paroksetin ile bir tedaviye başlanacak veya paroksetin tedavisi kesilecekse, risperidon dozu ayarlanmalıdır. Fluoksetin de izoenzim 2D6'yı inhibe eder. Bu nedenle, risperidonun metabolizmasını aynı şekilde etkilemesi beklenir.

Risperidon, diğer yüksek oranda proteine bağlanan ilaçlarla birlikte alındığında, bu ilaçların plazma proteinlerindeki yeri ile klinik olarak anlamlı şekilde yer değiştirdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Sınıf IA veya III anti-aritmikler, sıtma ilaçları, antihistaminikler ve diğer antipsikotikler gibi QT aralığını uzatan ilaçlarla veya hipokalemi, hipomagnesemiye neden olan ilaçlarla (diüretikler gibi) beraber kullanımı potansiyel aritmojenik etkiye neden olabileceğinden dikkat edilmelidir. Risperidon, lityum ve valproat farmakokinetiğinde klinik olarak önemli etki göstermez. Levodopa ve diğer dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir.

Hastalar PERİLİFE ile tedavileri süresince alkol almamaları konusunda uyarılmalıdır.

St. John's wort (sarı kantaron = *Hypericum perforatum*) ve Valerian (kedi otu = *Valeriana officinalis*) ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Risperidonun gebe kadınlarda kullanılmasına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PERİLİFE, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Risperidon ile gebe kadınlarda yapılmış güvenli kullanımına ait yeterli ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle PERİLİFE gebe kadınlarda ancak beklenen faydalar, fetusun görebileceği olası zararlardan fazla olduğu takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda risperidon ve 9-hidroksi risperidon süte geçmiştir. Risperidon ve 9-hidroksi risperidon insanlarda da anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle PERİLİFE kullanımı süresince emzirmenin kesilmesi önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Risperidonun (0.16–5 mg/kg) Wistar sıçanlarda yapılan üç üreme çalışmasında insanda önerilen dozun 0.5 ila 3 katındaki dozlarda (mg/m²) fertilitiyi değil ama çiftleşmeyi azalttığı gösterilmiştir. Zayıflamış çiftleşme davranışlarının yalnızca erkek hayvanların kullanıldığı segment I çalışmasında kaydedilmemiş olmasından bu etkinin dişilerde olduğu görünmektedir. Risperidon'un 0.31–5 mg/kg dozlarına kadar uygulandığı Beagle köpeklerinde subkronik bir çalışmada MRHD'nin 0.6–10 kat (mg/m²) dozlarında sperm motilitesi ve konsantrasyonu azalmıştır. Aynı dozlarda serum testosteronunda da doza bağlı azalma söz konusudur. Serum testosteron ve sperm parametreleri kısmen düzelmiş fakat tedavinin kesilmesinden sonra azalma kalmıştır. Herhangi bir etkinin olmadığı doz, sıçanlarda ya da köpeklerde kaydedilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Risperidon zihinsel uyanıklık gerektiren fonksiyonları etkileyebilir. Bu nedenle Perilife ile tedavi süresince hastanın ilaca bireysel yanıtı tam olarak belirlenene kadar araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Uzun süreli tedavileri de kapsayan yaygın klinik deneyimler dikkate alındığında risperidonun genellikle iyi tolere edildiği görülmektedir.

Risperidon kullanımıyla ilişkilendirilen ve klinik çalışmalarda gözlenmiş istenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıda yer almaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Hematolojik bozukluklar

Yaygın olmayan : Nötrofil ve/veya trombosit sayımında hafif düşüş

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Prolaktinin plazma konsantrasyonunda, doza bağlı artış (galaktore, jinekomasti, menstruel siklusa değişiklikler ve amenore gibi belirtiler), su dengesi bozuklukları (psikojenik polidipsi veya uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanmasına bağlı)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Kilo artışı

Çok seyrek: Hiperglisemi veya mevcut diabetes mellitus'un şiddetlenmesi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uykusuzluk, huzursuzluk, baş ağrısı, vertigo, epileptik nöbetler, demansı olan hastalarda iskemik beyin olayları (Bkz 4.4)

Yaygın olmayan: Uyku hali, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, ekstrapiramidal semptomlar (titreme, sertlik, hipersalivasyon, bradikinezi, akatizi, akut distoni; bu semptomlar doza bağlıdır, gerektiğinde anti-Parkinson tedavi verildiğinde ve/veya doz azaltıldığında, genellikle geri dönüşümlüdür), tardif diskinezi, malign nöroleptik sendrom, vücut sıcaklığı düzeninde değişiklik ve konvülsiyonlar

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: serebrovasküler olay, geçici iskemik atak

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon (ortostatik) ve taşikardi (hipotansiyonu gösterir) veya hipertansiyon (Bkz. 4.4)

Seyrek: Ventriküler aritmi

Bilinmiyor: Kardiyak arrest, QT uzaması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Konstipasyon, dispepsi, bulantı/kusma, karın ağrısı, artan salivasyon, ağız Kuruluğu,

Yaygın olmayan : disfaji

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan : Hepatik enzim düzeylerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: deri döküntüsü, diğer alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: ödem, kaşıntı, ışığa duyarlık

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji

Yaygın olmayan : Miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Poliüri

Yaygın olmayan: Üriner inkontinans, disüri

Üreme sistemi ile ilgili bozukluklar

Yaygın olmayan: Priapizm, ereksiyon, ejakülasyon ve orgazmik fonksiyon bozuklukları, impotans

Seyrek: Emzirme dönemi dışında göğüsten süt gelmesi (galaktore), jinekomasti, amenore, dismenore

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve semptomlar: Risperidon ile doz aşımında bildirilen belirti ve semptomlar genellikle ilacın bilinen farmakolojik etkilerinin artması şeklindedir. Bunlar, sersemlik ile sedasyon, taşikardi ile hipotansiyon ve ekstrapiramidal semptomlardır. Risperidon ile bildirilen en yüksek doz aşımı miktarı 360 mg'dır. Risperidon ile doz aşımında nadiren Torsades de Pointes, QT intervalinin uzaması, kardiyopulmoner arrest ve nadiren fatalite de görülebilmektedir. Akut doz aşımı durumlarında birden fazla ilaç ihtimali düşünülmelidir.

Tedavi: Doz aşımı durumunda temiz solunum yolu ile yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalıdır. Mide lavajı (hastanın şuuru kapalı ise, entübasyondan sonra), aktif kömür ile birlikte bir laksatif uygulanması düşünülmelidir. Doz aşımını takiben obtundasyon, nöbet ya da baş ve boyunun distonik reaksiyonu indüklenen kusma ile aspirasyon riski yaratabilir. Hasta

yakından izlenmeli, hemen kardiyovasküler izlemeye alınmalı ve sürekli elektrokardiyografi ile muhtemel aritmiler takip edilmelidir. Eğer antiaritmik tedavi uygulanırsa, dizopramid ve kinidin QT uzatıcı etkileriyle teorik olarak risperidonun bu etkilerini arttırabilir. Benzer olarak alfa bloker bretilyum risperidonun hipotansiyon etkisini arttırabilir.

Risperidona özgü bir antidot yoktur. Bu yüzden uygun destekleyici tedavi sağlanmalıdır. Çoklu ilaç kullanımını değerlendirilmelidir. Hipotansiyon ve dolaşım kolapsı intravenöz sıvı ve/veya semptomimetiklerle (beta stimülasyonu yapan epinefrin ve dopamin, risperidonun indüklediği alfa blokajı ile oluşan hipotansiyonu kötüleştirilebileceğinden kullanılmamalıdır) gerektiği gibi tedavi edilmelidir. Şiddetli ekstrapiramidal belirtilerde antikolinergik tedavi uygulanmalıdır. Hasta durumu düzelineye kadar yakın tıbbi gözlem altında tutulmalı ve izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer antipsikotikler
ATC kodu: N05A X08

Risperidon, kendine özgü özellikleri olan selektif monoaminerjik bir antagonisttir. Risperidonun serotoninerjik 5-HT₂ ve dopaminerjik D₂ reseptörlere karşı yüksek bir afinitesi vardır.

Risperidon α ₁ adrenerjik reseptörlere ve düşük aktiviteyle H₁-histaminerjik ve α ₂ adrenerjik reseptörlere de bağlanır. Risperidonun muskarinik, beta₁ ve beta₂ reseptörlere afinitesi yoktur.

Risperidonun, güçlü bir D₂ antagonisti olarak şizofreninin pozitif semptomlarını iyileştirdiği kabul edilirken, klasik nöroleptiklerle kıyaslandığında, motor aktivite depresyonuna ve katelepsiye daha az neden olur. Serotonin ve dopaminin dengeli merkezi antagonizması, sekonder ekstrapiramidal etki riskini azaltır ve tedavi etkinliğinin şizofreninin negatif ve afektif semptomlarına kadar uzanmasını sağlar.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Risperidon oral alımdan sonra tümüyle emilir. Pik plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşır. Gıdalar, risperidonun absorpsiyonunu etkilemez. Bu nedenle yemeklerde veya yemeklerden ayrı olarak alınabilir.

Dağılım :

Risperidon çok hızlı bir şekilde dağılmaktadır. Dağılım hacmi kg başına 1-2 litredir. Risperidon plazmada albumine ve asit α ₁ glukoproteinlere bağlanır. Risperidonun plazma proteinlerine bağlanma oranı %88 ve metaboliti olan 9-hidroksi risperidonunki ise % 77'dir. Risperidonla denge durumuna, bir çok hastada 1 gün içinde ulaşılır. 9-hidroksi risperidonla ise denge durumuna 4 veya 5 günde ulaşılır. Risperidonun plazma konsantrasyonu, uygulanan terapötik doz sınırları içinde, alınan dozla orantılıdır.

Biyotransformasyon :

Risperidon, sitokrom P-450 2D6 tarafından, benzer farmakolojik aktiviteye sahip 9-hidroksi – risperidona metabolize olur. Risperidon ve 9-hidroksi-risperidon, aktif antipsikotik fraksiyonu oluştururlar. Risperidonun metabolize olduğu bir başka yol ise N-dealkilasyondur.

Eliminasyon :

Risperidonun psikotik hastalara oral yolla verildikten sonraki eliminasyon yarı ömrü 3 saattir. Aktif psikotik fraksiyonun ve 9-hidroksi risperidonun eliminasyon yarı ömrü 24 saattir. Risperidon, alımından 1 hafta sonra, dozun % 70'i idrar yoluyla, % 14'ü ise dışkı yoluyla atılmış olur. İdrardaki risperidon ve 9-hidroksi risperidon miktarı dozun %35-45'i kadardır. Diğer metabolitler inaktiftir.

Doğrusallık :

Risperidon plazma konsantrasyonu terapötik doz aralığı ile doğru orantılı olarak değişmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek Yetmezliği

Orta ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında risperidon ve aktif metabolitinin toplam klerensi %60 azalmaktadır.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer hastalarında risperidonun farmakokinetiği sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, albumin ve alfa1 asid glikoprotein konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak risperidonun ortalama serbest plazma konsantrasyonu %35 artmaktadır.

Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalarda, genç hastalarla karşılaştırıldığında, risperidon ve aktif metaboliti 9-hidroksirisperidonun renal klerensi azalmaktadır. 65 yaş üzeri yaşlılarda ortalama klerens, 18 ila 65 yaş arası yetişkinlere göre yaklaşık %30 -50 daha düşüktür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite: Karsinojenite çalışmaları Swiss albino farelerde ve Wistar sıçanlar üzerinde yapılmıştır. Risperidon yiyeceklerin içinde 0.63, 2.5 ve 10 mg/kg dozunda farelere 18 ay, sıçanlara 25 ay süresince uygulanmıştır. Bu dozlar maksimum önerilen insan dozunun mg/kg temel alındığında (MRHD) (16 mg/gün) 2.4, 9.4 ve 37.5 katı ya da mg/m² temel alındığında MRHD'nin 0.2, 0.75 ve 3 katı (fare) ya da 0.4, 1.5 ve 6 (sıçan) katıdır.

Erkek farelerde maksimum tolere edilebilen doza ulaşamamıştır. Hipofiz bezi adenomları, endokrin pankreas adenomları ve meme bezi adenokarsinomlarında anlamlı artış görülmüştür.

Kemirgenlerde antipsikotik ilaçların kronik olarak prolaktin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Serum prolaktin düzeyleri risperidon karsinojenite çalışmaları süresince ölçülmemiştir. Buna karşılık subkronik toksisite çalışmaları süresince yapılan ölçümler, karsinojenite çalışmalarıyla aynı dozlarda fare ve sıçanlarda serum prolaktin düzeylerini 5–6 kat arttırdığını göstermiştir. Kemirgenlerde, diğer antipsikotik ilaçların kronik uygulamasından sonra meme, hipofiz ve endokrin neoplazmalarında bir artış bulunmuştur ve prolaktin aracılı olduğu düşünülmektedir. Kemirgenlerdeki bu prolaktin aracılı endokrin tümör bulgusunun insanlarda riski bilinmemektedir.

Mutajenite: Risperidonun Ames tersinir mutasyon testi, fare lenfoma metodu, in vitro sıçan hepatosit DNA-onarım metodu, farelerde in vivo mikronukleus testi Drosophila'da cinsiyete bağlı resisif letal test ya da kromozomal sapkınlık testi ya da Çin hamster hücrelerinde mutajenik potansiyeli dair bir bulgu yoktur.

Fertilitenin azalması: Risperidonun (0.16–5 mg/kg) Wistar sıçanlarda yapılan üç üreme çalışmasında insanda önerilen dozun 0.5 ila 3 katındaki dozlarda (mg/m^2) fertilitiyi değil ama çiftleşmeyi azalttığı gösterilmiştir. Zayıflamış çiftleşme davranışlarının yalnızca erkek hayvanların kullanıldığı segment I çalışmasında kaydedilmemiş olmasından bu etkinin dişilerde olduğu görünmektedir. Risperidon'un 0.31–5 mg/kg dozlarına kadar uygulandığı Beagle köpeklerinde subkronik bir çalışmada MRHD'nin 0.6–10 kat (mg/m^2) dozlarında sperm motilitesi ve konsantrasyonu azalmıştır. Aynı dozlarda serum testosteronunda da doza bağlı azalma söz konusudur. Serum testosteron ve sperm parametreleri kısmen düzelmiş fakat tedavinin kesilmesinden sonra azalma kalmıştır. Sıçanlarda ya da köpeklerde, herhangi bir etkinin olmadığı dozlar kaydedilmemiştir.

Teratojenite: Risperidonun teratojenik potansiyeli için Sprague-Dawley ve Wistar sıçanlarda üç segment II (mg/m^2 temel alındığında MRHD'nin 0.63–10 mg/kg ya da 0.4–6 katı) ve Yeni Zelanda tavşanlarında (mg/m^2 temel alındığında MRHD'nin 0.31–5 mg/kg ya da 0.4–6 katı) bir segment II çalışması yapılmıştır. Yavru sıçan ve tavşanlarda mg/m^2 temel alındığında insanda önerilen dozun 0.4–6 katı dozlarda malformasyon insidansında artış gözlenmemiştir. Sıçanlarda üç reproduksiyon çalışmasında (iki segment III ve bir multijenerasyonel çalışma), mg/m^2 temel alındığında insanda önerilen dozun 0.1–3 katı dozlarda laktasyonun ilk 4 gününde yavru ölümlerinde artış gözlenmiştir. Ancak bu ölümlerin fetus ya da yavru üzerine direkt etki ya da anne üzerine etkilerden mi olduğu bilinmemektedir.

Sıçan yavrularında mortalite artışına etkin olmayan dozların herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Bir segment III çalışmasında 2,5 mg/kg dozunda ya da mg/m^2 temel alındığında insanda önerilen dozun 1.5 katı dozlarda sıçan yavrularında bir ölü doğum artışı söz konusudur.

Wistar sıçanlarında bir çapraz-besleme çalışmasında fetus ya da yavrular üzerine toksik etkiler canlı doğumun azalması ve ölü doğumun artması (0. gün), ve ilaçla tedavi gören dişilerin yavrularında doğum ağırlığının azalması gözlenmiştir. Risperidonun ilaçla tedavi gören dişilerde, kontrol grubuna göre maternal hareketle yavrularda vücut ağırlığı artmasını zayıflatığı ve hayatta kalma (laktasyonun 1–4. gününde) oranını azalttığı görülmektedir. Tüm bu etkiler risperidonun 5 mg/kg ya da mg/m^2 temel alındığında insanda önerilen dozun 3 katı dozlarda kaydedilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sitrik asit monohidrat
Sodyum hidroksit
Sodyum benzoat
Kayısı aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PERİLİFE 1 mg/ml Oral Çözelti, çocuk korumalı plastik kapak ile miligram ve mililitre olarak derecelenmiş, minimum 0.25 ml ve maksimum 3 ml hacimde, 3 ml pipetli, 100 ml'lik amber renkli cam şişede, hasta kullanma talimatını da içeren karton kutuda 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dr. F. Frik İlaç San. ve Tic.A.Ş.

Aydınevler Mah. Sanayi Cad. 42

34854 Küçükyalı-İstanbul

Telefon : 0.216. 388 32 75

Faks : 0.216. 417 10 06 (pbx)

8. RUHSAT NUMARASI

221/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2009

Son yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ