

Rx **RISPERDAL®**



1. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO ĐẶC BIỆT

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Thành phần dược chất: Viên nén bao phim chứa 1 mg, hoặc 2 mg risperidone.

Thành phần tá dược:

- *Lõi viên:* Lactose monohydrate, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hypromellose 2910 15 mPa.s, magnesi stearate, silica gel khan, natri lauryl sulphate.

- *Màng bao phim:*

Viên risperidone 1 mg: Hypromellose 2910 5 mPa.s, propylene glycol.

Viên risperidone 2 mg: Hypromellose 2910 5 mPa.s, propylene glycol, talc, titan dioxyd, tá dược màu vàng cam hồ lưu huỳnh nhôm.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

- Viên nén risperidone 1 mg hình chữ nhật trơn, màu trắng, hai mặt lõi có rãnh chia hai nửa.
- Viên nén risperidone 2 mg hình chữ nhật trơn, màu cam, hai mặt lõi có rãnh chia hai nửa.

Rãnh chia hai nửa chỉ giúp dễ nuốt hơn và không dùng để chia thành các liều bằng nhau.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

RISPERDAL được chỉ định điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

RISPERDAL được chỉ định điều trị các đợt hưng cảm cấp hoặc hỗn hợp liên quan đến rối loạn lưỡng cực I (theo tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-IV).

RISPERDAL được chỉ định điều trị triệu chứng ngắn hạn (lên tới 6 tuần) các hành vi

gây hấn dai dẳng trong chứng rối loạn cư xử ở trẻ em từ 5 tuổi và thanh thiếu niên* bị thiếu năng trí tuệ hoặc chậm phát triển trí tuệ theo tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-IV, ở những người mức độ nghiêm trọng của các hành vi gây hấn hoặc hành vi gây rối khác đòi hỏi phải điều trị bằng thuốc. Điều trị bằng thuốc nên là một phần không thể thiếu của một chương trình điều trị toàn diện hơn, bao gồm can thiệp tâm lý xã hội và giáo dục. Risperidone được khuyến cáo kê đơn bởi chuyên gia thần kinh trẻ em và chuyên gia tâm thần cho thanh thiếu niên và trẻ em hoặc những bác sỹ đã có kinh nghiệm trong điều trị chứng rối loạn cư xử ở trẻ em và thanh thiếu niên.

RISPERDAL được chỉ định để điều trị tính dễ bị kích thích liên quan đến chứng tự kỷ, bao gồm các triệu chứng gây hấn với người khác, chủ tâm tự gây thương tích, con thịnh nộ giận dữ và thay đổi tính khí thất thường.

** Đối với trẻ em và thanh thiếu niên dưới 50 kg, viên nén bao phim 1 mg và 2 mg đang lưu hành trên thị trường không phù hợp với điều trị khởi đầu và chỉnh liều.*

4.2 Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Bệnh tâm thần phân liệt

Chuyển từ các thuốc chống loạn thần khác

Khi điều kiện trị liệu thích hợp, khuyến cáo ngừng dần dần điều trị trước đó khi bắt đầu liệu pháp với RISPERDAL. Tương tự, trong điều kiện trị liệu thích hợp, khi chuyển bệnh nhân đang dùng các thuốc chống loạn thần có tác dụng chậm sang RISPERDAL, bắt đầu dùng RISPERDAL thay cho lần tiêm tiếp theo. Nên đánh giá lại nhu cầu cho việc tiếp tục dùng những thuốc chống Parkinson định kỳ.

Người lớn

RISPERDAL có thể được dùng một lần hoặc hai lần mỗi ngày.

Bệnh nhân nên khởi đầu với liều RISPERDAL 2 mg/ngày. Liều có thể tăng đến 4 mg vào ngày thứ hai. Sau đó có thể duy trì liều điều trị này, hoặc có thể thay đổi tùy theo từng bệnh nhân nếu cần. Hầu hết bệnh nhân sẽ đáp ứng tốt với liều từ 4-6 mg mỗi ngày. Một số bệnh nhân có thể phù hợp với giai đoạn chỉnh liều chậm hơn và liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn.

Liều trên 10 mg/ngày không cho thấy hiệu quả cao hơn so với những liều thấp hơn và có thể gây ra những triệu chứng ngoại tháp. Do độ an toàn của liều trên 16 mg/ngày chưa được đánh giá, không nên dùng liều cao hơn mức này.

Benzodiazepine có thể phối hợp thêm với RISPERDAL nếu cần có thêm tác dụng an thần.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em (13-17 tuổi)

Liều khởi đầu khuyến cáo là 0,5 mg mỗi ngày, dùng liều duy nhất vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nếu cần thiết, liều này có thể được điều chỉnh tăng thêm 0,5 hoặc 1 mg/ngày sau các khoảng thời gian không dưới 24 giờ, nếu dung nạp được, cho đến liều khuyến cáo 3 mg/ngày. Liều hiệu quả đã được chứng minh trong khoảng 1-6 mg/ngày. Liều cao hơn 6 mg/ngày chưa được nghiên cứu.

Những bệnh nhân ngủ gà dai dẳng có thể có lợi khi dùng nửa liều hàng ngày, 2 lần/ngày.

Chưa có đủ kinh nghiệm về điều trị tâm thần phân liệt ở trẻ em dưới 13 tuổi.

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Liều khởi đầu khuyến cáo là 0,5 mg x 2 lần/ngày. Liều này có thể điều chỉnh tăng thêm 0,5 mg x 2 lần/ngày tùy theo từng bệnh nhân cho đến liều 1-2 mg x 2 lần/ngày.

Hưng cảm do rối loạn lưỡng cực

Người lớn

Nên dùng RISPERDAL một lần mỗi ngày, khởi đầu với liều 2 hoặc 3 mg. Nếu cần thiết, chỉnh liều nên thực hiện sau các khoảng thời gian không dưới 24 giờ và tăng 1 mg/ngày. Hiệu quả của thuốc được chứng minh trong khoảng liều linh động từ 1-6 mg/ngày.

Giống như tất cả các liệu pháp điều trị triệu chứng, sử dụng liên tục RISPERDAL phải được đánh giá và điều chỉnh dựa trên cơ sở tiến triển bệnh.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em (10-17 tuổi)

Liều khởi đầu khuyến cáo là 0,5 mg một lần mỗi ngày, liều duy nhất vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nếu cần thiết, liều này có thể được điều chỉnh tăng thêm 0,5 hoặc 1 mg/ngày sau các khoảng thời gian không dưới 24 giờ, nếu dung nạp được, cho đến liều khuyến cáo 2,5 mg/ngày. Liều hiệu quả đã được chứng minh trong khoảng 0,5-6 mg/ngày. Liều cao hơn 6 mg/ngày chưa được nghiên cứu.

Những bệnh nhân ngủ gà dai dẳng có thể có lợi khi dùng nửa liều hàng ngày, 2 lần/ngày.

Giống như tất cả các liệu pháp điều trị triệu chứng, sử dụng liên tục RISPERDAL phải được đánh giá và điều chỉnh dựa trên cơ sở tiến triển bệnh.

Chưa có đủ kinh nghiệm điều trị hưng cảm do rối loạn lưỡng cực ở trẻ em dưới 10 tuổi.

Chứng rối loạn cư xử ở trẻ em từ 5 tuổi và thanh thiếu niên

Với bệnh nhân cân nặng ≥ 50 kg, nên khởi đầu với liều 0,5 mg một lần mỗi ngày. Nếu cần, tùy bệnh nhân có thể tăng thêm 0,5 mg một lần mỗi ngày nhưng ít nhất phải cách ngày. Liều tối ưu ở đa số bệnh nhân là 1 mg một lần mỗi ngày. Tuy nhiên, một

số bệnh nhân có thể đáp ứng từ liều 0,5 mg một lần mỗi ngày trong khi một số khác có thể cần đến 1,5 mg một lần mỗi ngày.

Với bệnh nhân cân nặng < 50 kg, viên nén bao phim 1 mg và 2 mg đang lưu hành không phù hợp với điều trị ban đầu và chỉnh liều.

Giống như tất cả các liệu pháp điều trị triệu chứng, sử dụng liên tục RISPERDAL phải được đánh giá và điều chỉnh dựa trên cơ sở tiến triển bệnh.

Chưa có đủ kinh nghiệm dùng thuốc này cho trẻ dưới 5 tuổi.

Tính dễ bị kích thích liên quan đến rối loạn tự kỷ

Trẻ em và thanh thiếu niên

Viên nén bao phim 1 mg và 2 mg đang lưu hành không phù hợp để điều trị khởi đầu và chỉnh liều trên bệnh nhân cân nặng < 20 kg.

Nên cá thể hóa liều dùng của RISPERDAL theo nhu cầu và đáp ứng điều trị của từng bệnh nhân.

Nên khởi đầu với liều 0,5 mg/ngày cho bệnh nhân cân nặng ≥ 20 kg.

Vào Ngày thứ 4 có thể tăng liều thêm 0,5 mg cho bệnh nhân cân nặng ≥ 20 kg. Nên duy trì liều này và đánh giá đáp ứng vào khoảng Ngày 14. Chỉ xem xét tăng liều điều trị ở những bệnh nhân không đạt được đáp ứng lâm sàng đầy đủ. Sự tăng liều có thể thực hiện mỗi ≥ 2 tuần ở mức 0,5 mg cho bệnh nhân cân nặng ≥ 20 kg.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tổng liều dùng tối đa không vượt quá tổng liều mỗi ngày 1,5 mg ở bệnh nhân cân nặng < 20 kg; 2,5 mg ở bệnh nhân cân nặng ≥ 20 kg; hay 3,5 mg ở bệnh nhân cân nặng > 45 kg. Liều dưới 0,25 mg/ngày không có hiệu quả trong các nghiên cứu lâm sàng.

Liều của RISPERDAL cho bệnh nhân nhi có rối loạn tự kỷ (tổng liều mg/ngày)

Phân loại cân nặng	Ngày 1-3	Ngày 4-14+	Mức độ tăng liều nếu cần thiết	Khoảng liều
≥ 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+0,5 mg mỗi ≥ 2 tuần	1,0 mg-2,5 mg*

* Bệnh nhân cân nặng > 45 kg có thể cần liều cao hơn; liều tối đa được nghiên cứu là 3,5 mg/ngày.

RISPERDAL có thể uống một lần hoặc hai lần mỗi ngày.

Những bệnh nhân ngủ gà có thể có lợi khi chuyển liều dùng từ một lần mỗi ngày sang một lần mỗi ngày uống trước khi ngủ hay 2 lần/ngày.

Ngay khi đáp ứng lâm sàng đạt được đầy đủ và được duy trì, có thể xem xét giảm dần liều để đạt được sự cân bằng tối ưu giữa hiệu quả và an toàn.

Chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng ở trẻ em dưới 5 tuổi.

Suy thận và suy gan

Bệnh nhân suy thận giảm khả năng thải trừ thuốc có hoạt tính chống loạn thần so với người lớn bình thường. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan, nồng độ phần risperidone chuyển hóa tự do trong huyết tương tăng.

Bất kể với chỉ định nào, nên giảm một nửa liều khởi đầu và các liều sau đó, và quá trình chỉnh liều phải chậm hơn ở những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

RISPERDAL phải được dùng thận trọng ở những nhóm bệnh nhân này.

4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 2.

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc

Bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ

Tỷ lệ tử vong tăng cao ở bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ

Trong một phân tích tổng hợp 17 thử nghiệm đối chứng về thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm RISPERDAL, bệnh nhân cao tuổi sa sút trí tuệ được điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình có tỷ lệ tử vong tăng so với giả dược. Trong các thử nghiệm RISPERDAL đường uống đối chứng giả dược đối với bệnh nhân này, tỷ lệ tử vong là 4,0% ở bệnh nhân được điều trị bằng RISPERDAL so với 3,1% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Tỷ suất chênh (khoảng tin cậy chính xác 95%) là 1,21 (0,7; 2,1). Tuổi trung bình (khoảng) của bệnh nhân tử vong là 86 tuổi (trong khoảng 67-100 tuổi). Dữ liệu từ hai nghiên cứu quan sát lớn cho thấy những người cao tuổi mắc sa sút trí tuệ được điều trị bằng thuốc chống loạn thần thế hệ cũ cũng tăng một phần nhỏ nguy cơ tử vong so với những người không được điều trị. Không đủ dữ liệu để đưa ra ước tính chắc chắn về mức độ chính xác của nguy cơ và nguyên nhân của nguy cơ gia tăng chưa được xác định. Mức độ mà các phát hiện về tỷ lệ tử vong gia tăng trong các nghiên cứu quan sát có thể được cho là do thuốc chống loạn thần hơn là do các đặc điểm của bệnh nhân thì không rõ ràng.

Sử dụng đồng thời với furosemide

Trong các thử nghiệm RISPERDAL đối chứng giả dược trên bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ, tỷ lệ tử vong cao hơn được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng furosemide kết hợp với risperidone (7,3%; tuổi trung bình 89, trong khoảng 75-97) khi so sánh với bệnh nhân điều trị bằng risperidone đơn thuần (3,1%; tuổi trung bình 84 tuổi, trong khoảng 70-96) hoặc điều trị bằng furosemide đơn thuần (4,1%; tuổi trung bình 80 tuổi, trong khoảng 67-90). Đã ghi nhận tỷ lệ tử vong tăng ở những bệnh nhân được điều trị bằng furosemide kết hợp với risperidone ở hai trong bốn thử nghiệm lâm sàng. Sử dụng đồng thời risperidone với các thuốc lợi tiểu khác (chủ yếu là thuốc lợi tiểu thiazide ở liều thấp) không liên quan đến các phát hiện tương tự.

Không xác định được cơ chế sinh lý bệnh học nào để giải thích phát hiện này, và

không ghi nhận mô hình nhất quán nào đối với nguyên nhân tử vong. Tuy nhiên, cần thận trọng xem xét các nguy cơ và lợi ích của sự kết hợp này hoặc điều trị phối hợp với thuốc lợi tiểu mạnh trước khi quyết định sử dụng. Không có sự gia tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu khác khi điều trị đồng thời với risperidone. Bất kể điều trị như thế nào, sự mất nước vẫn là một yếu tố nguy cơ tử vong chung và do đó cần thận trọng tránh nguy cơ này ở những bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ.

Biến cố có hại trên mạch máu não (CVAE)

Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả được ngẫu nhiên trong nhóm bệnh nhân sa sút trí tuệ đã thấy nguy cơ biến cố có hại trên mạch máu não tăng gấp khoảng 3 lần với một số thuốc chống loạn thần không điển hình. Dữ liệu được tổng hợp từ sáu nghiên cứu đối chứng giả được với RISPERDAL chủ yếu ở bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi) mắc sa sút trí tuệ đã cho thấy CVAE (nghiêm trọng và không nghiêm trọng, kết hợp) xảy ra ở 3,3% (33/1.009) bệnh nhân được điều trị bằng risperidone và 1,2% (8/712) bệnh nhân được điều trị bằng giả được. Tỷ suất chênh (khoảng tin cậy chính xác 95%) là 2,96 (1,34; 7,50). Không xác định được cơ chế tăng nguy cơ này. Không thể loại trừ nguy cơ gia tăng đối với các thuốc chống loạn thần khác hoặc các nhóm bệnh nhân khác. RISPERDAL cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đột quỵ.

Nguy cơ mắc CVAE cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân mắc sa sút trí tuệ mạch máu hoặc hỗn hợp so với sa sút trí tuệ Alzheimer. Do đó, không nên điều trị risperidone trên những bệnh nhân sa sút trí tuệ kiểu khác với Alzheimer.

Các bác sĩ nên đánh giá các nguy cơ và lợi ích của sử dụng RISPERDAL ở bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ, có tính đến các yếu tố dự báo nguy cơ đột quỵ ở từng bệnh nhân. Bệnh nhân/người chăm sóc cần chú ý báo cáo ngay lập tức các dấu hiệu và triệu chứng của CVAE tiềm ẩn như yếu đột ngột hoặc tê ở mặt, cánh tay hoặc chân, và các vấn đề về giọng nói hoặc thị lực. Tất cả các lựa chọn điều trị phải được xem xét ngay lập tức, bao gồm ngừng sử dụng risperidone.

RISPERDAL chỉ được sử dụng trong khoảng thời gian ngắn đối với hành vi gây hấn dai dẳng ở những bệnh nhân sa sút trí tuệ Alzheimer từ trung bình đến nặng để bổ sung vào các phương pháp không dùng thuốc đã bị hạn chế hoặc không có hiệu quả và khi có nguy cơ tiềm tàng gây hại cho bản thân hoặc người khác.

Bệnh nhân cần được đánh giá lại thường xuyên và nhu cầu tiếp tục điều trị cần được đánh giá lại.

Hạ huyết áp thể đứng

Do tác dụng chẹn alpha của risperidone, hạ huyết áp (tư thế đứng) có thể xảy ra, đặc biệt là trong giai đoạn chỉnh liều ban đầu. Đã ghi nhận hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng sau khi lưu hành thuốc trên thị trường khi sử dụng đồng thời risperidone và thuốc điều trị tăng huyết áp. RISPERDAL cần được dùng thận trọng đối với những

bệnh nhân đã biết có bệnh tim mạch (ví dụ: suy tim, nhồi máu cơ tim, bất thường về dẫn truyền, mất nước, giảm thể tích máu hoặc bệnh mạch máu não) và liều dùng nên được điều chỉnh từ từ như khuyến cáo (xem phần 4.2). Cần xem xét giảm liều nếu xảy ra hạ huyết áp.

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt

Các biến cố giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần, bao gồm cả RISPERDAL. Mất bạch cầu hạt đã được báo cáo rất hiếm khi xảy ra ($<1/10.000$ bệnh nhân) trong quá trình giám sát sau khi lưu hành thuốc trên thị trường.

Cần theo dõi bệnh nhân có tiền sử số lượng tế bào bạch cầu (WBC) thấp có ý nghĩa lâm sàng hoặc dùng thuốc làm giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính trong vài tháng đầu điều trị và ngừng sử dụng RISPERDAL khi có dấu hiệu đầu tiên về giảm số lượng tế bào bạch cầu có ý nghĩa lâm sàng khi không có các yếu tố gây bệnh khác.

Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính có ý nghĩa lâm sàng phải được theo dõi cẩn thận khi bị sốt hoặc các triệu chứng hoặc dấu hiệu nhiễm trùng khác và phải được điều trị ngay lập tức nếu các triệu chứng hoặc dấu hiệu này xuất hiện. Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng (số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $<1 \times 10^9/L$) phải ngừng sử dụng RISPERDAL và phải được theo dõi WBC cho đến khi hồi phục.

Triệu chứng rối loạn vận động muộn/ngoại tháp (TD/EPS)

Các thuốc có đặc tính đối kháng thụ thể dopamine có liên quan đến việc gây ra chứng rối loạn vận động muộn đặc trưng bởi các cử động không tự ý nhịp nhàng, chủ yếu là lưỡi và/hoặc mặt. Sự khởi đầu của các triệu chứng ngoại tháp là một yếu tố nguy cơ cho chứng rối loạn vận động muộn. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của chứng rối loạn vận động muộn xuất hiện, nên ngừng sử dụng tất cả các thuốc chống loạn thần.

Đảm bảo thận trọng ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời cả thuốc kích thần (ví dụ methylphenidate) và risperidone, vì các triệu chứng ngoại tháp có thể xuất hiện khi điều chỉnh một hoặc cả hai loại thuốc. Khuyến cáo ngừng dần điều trị bằng thuốc kích thần (xem phần 4.5).

Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh (NMS)

Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh, đặc trưng bởi chứng tăng thân nhiệt, cứng cơ, mất ổn định thần kinh tự động, thay đổi ý thức và tăng nồng độ creatine phosphokinase trong huyết thanh đã được báo cáo xảy ra với thuốc chống loạn thần. Các dấu hiệu đi kèm có thể bao gồm myoglobin-niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Trong trường hợp này, cần ngừng sử dụng tất cả các thuốc chống loạn thần, bao gồm RISPERDAL.

Bệnh Parkinson và bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy

Các bác sĩ phải cân nhắc giữa các nguy cơ so với lợi ích khi kê đơn thuốc chống loạn

thần, bao gồm RISPERDAL, cho bệnh nhân mắc bệnh Parkinson hay sa sút trí tuệ thể Lewy (DLB). Bệnh Parkinson có thể nặng hơn với risperidone. Cả hai nhóm có thể có nguy cơ mắc Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh cũng như tăng độ nhạy cảm với các thuốc chống loạn thần; những bệnh nhân này đã được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Biểu hiện của sự nhạy cảm tăng lên này có thể bao gồm lú lẫn, sững sờ, tư thế không vững khiến ngã thường xuyên, cộng với các triệu chứng ngoại tháp.

Tăng đường huyết và đái tháo đường

Tăng đường huyết, đái tháo đường và làm trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường trước đó đã được báo cáo trong quá trình điều trị với RISPERDAL. Trong một số trường hợp, sự gia tăng trọng lượng cơ thể trước đó đã được báo cáo có thể là một yếu tố nguy cơ. Liên quan đến nhiễm toan ceton đã được báo cáo rất hiếm và hiếm khi bị hôn mê do đái tháo đường. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ thuốc chống loạn thần không điển hình nào, bao gồm RISPERDAL, cần được theo dõi các triệu chứng tăng đường huyết (như chứng uống nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều và yếu) và bệnh nhân đái tháo đường cần được theo dõi thường xuyên để phát hiện dấu hiệu của kiểm soát đường huyết kém đi.

Tăng cân

Tăng cân đáng kể đã được báo cáo khi sử dụng RISPERDAL. Cần theo dõi cân nặng thường xuyên.

Tăng prolactin máu

Tăng prolactin máu là tác dụng không mong muốn phổ biến khi điều trị bằng RISPERDAL. Khuyến cáo đánh giá nồng độ prolactin trong huyết tương ở những bệnh nhân có bằng chứng về tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến prolactin (ví dụ như vú to ở nam giới, rối loạn kinh nguyệt, không rụng trứng, rối loạn khả năng sinh sản, giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương và chảy sữa núm vú).

Các nghiên cứu nuôi cấy mô cho thấy sự phát triển của tế bào trong khối u vú ở người có thể bị kích thích bởi prolactin. Mặc dù cho đến nay không có mối liên hệ rõ ràng nào với sử dụng thuốc chống loạn thần đã được chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học, khuyến cáo thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý liên quan. RISPERDAL cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị tăng prolactin máu trước đó và ở những bệnh nhân có thể có khối u phụ thuộc prolactin.

Kéo dài khoảng QT

Kéo dài khoảng QT rất hiếm khi được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường. Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, cần thận trọng khi dùng risperidone ở bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, tiền sử gia đình có kéo dài khoảng QT, nhịp tim chậm, hoặc rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magesi máu), vì nó có thể làm gia tăng nguy

cơ loạn nhịp tim, và sử dụng đồng thời với các loại thuốc được biết làm kéo dài khoảng QT.

Co giật

RISPERDAL cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử về co giật hoặc các tình trạng khác có khả năng làm giảm ngưỡng co giật.

Chứng cương dương

Chứng cương dương có thể xảy ra khi điều trị bằng RISPERDAL do tác dụng chẹn alpha-adrenergic của thuốc.

Điều hòa thân nhiệt

Sự gián đoạn khả năng giảm nhiệt độ trung tâm của cơ thể được cho là do thuốc chống loạn thần. Cần có sự chăm sóc phù hợp khi kê đơn RISPERDAL đối với những bệnh nhân trong tình trạng có thể làm tăng nhiệt độ trung tâm của cơ thể, ví dụ: tập thể dục cường độ cao, tiếp xúc với nguồn nhiệt quá cao, điều trị đồng thời với thuốc kháng cholinergic hoặc bệnh nhân bị mất nước.

Tác dụng chống nôn

Tác dụng chống nôn đã được ghi nhận trong các nghiên cứu tiền lâm sàng với risperidone. Tác dụng này, nếu xảy ra ở người, có thể làm che mờ các dấu hiệu và triệu chứng quá liều của một số loại thuốc nhất định hoặc các tình trạng như tắc ruột, hội chứng Reye, và u não.

Suy thận và suy gan

Bệnh nhân suy thận giảm khả năng thải trừ phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần hơn bệnh nhân trưởng thành có chức năng thận bình thường. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan có sự gia tăng nồng độ phần risperidone tự do trong huyết tương (xem phần 4.2).

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được báo cáo với thuốc chống loạn thần. Do bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải đối với VTE, tất cả các yếu tố nguy cơ có thể xảy ra đối với VTE cần được xác định trước và trong khi điều trị bằng RISPERDAL và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Hội chứng nhão móng mắt trong phẫu thuật

Hội chứng nhão móng mắt trong phẫu thuật (IFIS) được ghi nhận trong phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc có tác dụng đối kháng alpha₁-adrenergic, bao gồm RISPERDAL (xem phần 4.8).

IFIS có thể làm tăng nguy cơ biến chứng mắt trong và sau phẫu thuật. Cần thông báo cho bác sĩ phẫu thuật nhãn khoa trước khi phẫu thuật nếu hiện tại hoặc trước đó sử dụng

dụng thuốc có tác dụng đối kháng α_1 -adrenergic. Chưa thiết lập được lợi ích tiềm tàng của ngừng điều trị chẹn α_1 trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể và cần cân nhắc với nguy cơ ngừng điều trị bằng thuốc chống loạn thần.

Bệnh nhân nhi

Trước khi kê đơn thuốc risperidone cho trẻ em hoặc thanh thiếu niên bị chứng rối loạn cư xử cần đánh giá đầy đủ các nguyên nhân thể chất và xã hội của hành vi gây hấn như sự đau đớn hoặc nhu cầu môi trường không phù hợp.

Cần theo dõi tác dụng an thần của risperidone chặt chẽ đối với bệnh nhân nhi vì những hậu quả có thể xảy ra đối với khả năng học tập. Một sự thay đổi trong thời gian dùng risperidone có thể cải thiện tác dụng an thần đối với khả năng chú ý của trẻ em và thanh thiếu niên.

Risperidone có liên quan đến sự gia tăng trung bình trọng lượng cơ thể và chỉ số khối cơ thể (BMI). Khuyến cáo thực hiện các phép đo trọng lượng ban đầu trước khi điều trị và theo dõi cân nặng thường xuyên. Những thay đổi về chiều cao trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở dài hạn nằm trong các chỉ tiêu phù hợp với độ tuổi dự kiến. Chưa nghiên cứu đầy đủ hiệu quả của điều trị bằng risperidone dài hạn đối với sự trưởng thành giới tính và chiều cao.

Do những tác dụng tiềm tàng của tăng prolactin máu kéo dài đối với sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính ở trẻ em và thanh thiếu niên, cần xem xét đánh giá lâm sàng thường xuyên về tình trạng nội tiết, bao gồm đo chiều cao, cân nặng, trưởng thành giới tính, theo dõi chức năng kinh nguyệt và các tác động liên quan đến prolactin tiềm tàng khác.

Kết quả từ một nghiên cứu quan sát nhỏ sau khi thuốc lưu hành cho thấy các đối tượng tiếp xúc với risperidone trong độ tuổi từ 8-16 trung bình cao hơn khoảng 3,0 đến 4,8 cm so với những người dùng thuốc chống loạn thần không điển hình khác. Nghiên cứu này không đầy đủ để xác định liệu tiếp xúc với risperidone có ảnh hưởng gì đến chiều cao trưởng thành cuối cùng hay không, hay liệu kết quả là do tác động trực tiếp của risperidone đối với sự phát triển của xương hay do ảnh hưởng của chính căn bệnh này đối với sự phát triển của xương hay kết quả kiểm soát tốt hơn căn bệnh tiềm ẩn với sự gia tăng tăng trưởng tuyến tính.

Trong quá trình điều trị với risperidone, thường xuyên kiểm tra các triệu chứng ngoại tháp và các rối loạn vận động khác.

Để biết các khuyến nghị về liều lượng cụ thể ở trẻ em và thanh thiếu niên, xem phần 4.2.

Tá dược

Viên nén bao phim chứa lactose. Không nên dùng thuốc này trên bệnh nhân mắc vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactose toàn bộ hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Viên nén bao phim chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) mỗi liều, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.

Thuốc chứa sunset yellow (E110). Có thể gây dị ứng. (Chỉ liên quan đến viên nén bao phim 2 mg.)

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tương tác liên quan đến dược lực học

Thuốc được biết là kéo dài khoảng QT

Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, nên thận trọng khi kê đơn risperidone với các thuốc được biết kéo dài khoảng QT, như thuốc chống loạn nhịp tim (ví dụ: quinidine, dysopiramide, procainamide, propafenone, amiodarone, sotalol), thuốc chống trầm cảm ba vòng (như amitriptyline), thuốc chống trầm cảm bốn vòng (như maprotiline), một số loại kháng histamine, thuốc chống loạn thần khác, một số thuốc chống sốt rét (như quinine và mefloquine) và với các loại thuốc gây mất cân bằng điện giải (thuốc hạ kali máu, thuốc hạ magesi máu), nhịp tim chậm hoặc những thuốc ức chế chuyển hóa qua gan của risperidone. Danh sách này chỉ nhằm mục đích biểu thị và chưa đầy đủ.

Rượu và thuốc có tác dụng trung ương

Risperidone cần được sử dụng thận trọng khi kết hợp với các thuốc có tác dụng trung ương khác đáng chú ý bao gồm rượu, thuốc nhóm opioid, thuốc kháng histamine và benzodiazepine do tăng nguy cơ an thần.

Levodopa và chất chủ vận dopamine

RISPERDAL có thể đối kháng tác dụng của levodopa và chất chủ vận dopamine khác. Nếu sự kết hợp này được coi là cần thiết, đặc biệt là trong bệnh Parkinson giai đoạn cuối, cần chỉ định liều thấp nhất có hiệu quả cho mỗi lần điều trị.

Thuốc có tác dụng hạ huyết áp

Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng đã được ghi nhận sau khi lưu hành thuốc trên thị trường khi sử dụng đồng thời risperidone và thuốc điều trị tăng huyết áp.

Thuốc kích thần

Sử dụng kết hợp thuốc kích thần (ví dụ methylphenidate) với risperidone có thể dẫn đến các triệu chứng ngoại tháp khi thay đổi một hoặc cả hai phương pháp điều trị (xem phần 4.4).

Paliperidone

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời RISPERDAL đường uống với paliperidone vì paliperidone là chất chuyển hóa có hoạt tính của risperidone và sự kết hợp của cả hai có thể dẫn đến tăng nồng độ phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.

Tương tác liên quan đến dược động học

Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của RISPERDAL.

Risperidone được chuyển hóa chủ yếu qua CYP2D6, và ở mức độ ít hơn qua CYP3A4. Cả risperidone và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó 9-hydroxy-risperidone đều là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp). Các cơ chất làm thay đổi hoạt tính CYP2D6, hoặc các chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 mạnh và/hoặc P-gp, có thể ảnh hưởng đến dược động học của phần risperidone có hoạt tính chống loạn thần.

Chất ức chế CYP2D6 mạnh

Sử dụng đồng thời RISPERDAL với chất ức chế CYP2D6 mạnh có thể làm tăng nồng độ risperidone trong huyết tương, nhưng ít hơn so với phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần. Liều cao hơn của chất ức chế CYP2D6 mạnh có thể làm tăng nồng độ phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần risperidone (ví dụ, paroxetine, xem bên dưới). Các chất ức chế CYP2D6 khác, chẳng hạn như quinidine, được dự đoán có thể ảnh hưởng đến nồng độ risperidone trong huyết tương theo cách tương tự. Khi bắt đầu sử dụng hoặc ngừng đồng thời paroxetine, quinidine hoặc một chất ức chế CYP2D6 mạnh khác, đặc biệt là ở liều cao hơn, bác sĩ nên đánh giá lại liều RISPERDAL.

Chất ức chế CYP3A4 và/hoặc P-gp

Sử dụng đồng thời RISPERDAL với chất ức chế CYP3A4 và/hoặc P-gp mạnh có thể làm tăng đáng kể nồng độ phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần risperidone trong huyết tương. Khi bắt đầu sử dụng hoặc ngừng đồng thời thuốc itraconazole hoặc một chất ức chế CYP3A4 và/hoặc P-gp mạnh khác, bác sĩ nên đánh giá lại liều RISPERDAL.

Chất gây cảm ứng CYP3A4 và/hoặc P-gp

Sử dụng đồng thời RISPERDAL với chất gây cảm ứng CYP3A4 và/hoặc P-gp mạnh có thể làm giảm nồng độ phần thuốc chống loạn thần risperidone trong huyết tương. Khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng đồng thời carbamazepine hoặc một chất gây cảm ứng CYP3A4 và/hoặc P-gp mạnh khác, bác sĩ nên đánh giá lại liều RISPERDAL. Chất gây cảm ứng CYP3A4 phát huy tác dụng của chúng theo cách phụ thuộc thời gian và có thể mất ít nhất 2 tuần để đạt được hiệu quả tối đa sau khi sử dụng. Ngược lại, khi ngừng sử dụng thuốc, có thể mất ít nhất 2 tuần để sự cảm ứng CYP3A4 giảm xuống.

Thuốc có ái lực cao với protein

Khi RISPERDAL được dùng cùng với các thuốc có ái lực cao với protein, không có sự dịch chuyển trên lâm sàng của một trong hai thuốc ra khỏi protein huyết tương.

Khi sử dụng thuốc đồng thời, cần xem nhãn tương ứng để biết thông tin về con đường chuyển hóa và khả năng cần điều chỉnh liều lượng.

Bệnh nhân nhi

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn. Chưa biết đến sự liên quan của kết quả từ những nghiên cứu này ở bệnh nhân nhi.

Sử dụng kết hợp thuốc kích thần (ví dụ, methylphenidate) với RISPERDAL ở trẻ em và thanh thiếu niên không làm thay đổi dược động học và hiệu quả của RISPERDAL.

Ví dụ

Ví dụ về các thuốc có khả năng tương tác tiềm năng hoặc được chứng minh là không tương tác với risperidone được liệt kê dưới đây:

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với dược động học của risperidone

Thuốc kháng sinh:

- Erythromycin, một chất ức chế CYP3A4 và P-gp trung bình, không làm thay đổi dược động học của risperidone và phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.
- Rifampicin, một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh và cảm ứng P-gp, làm giảm nồng độ trong huyết tương của phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.

Thuốc kháng men cholinesterase (Anticholinesterases):

- Donepezil và galantamine, cả hai cơ chất CYP2D6 và CYP3A4, cho thấy không ảnh hưởng liên quan về mặt lâm sàng trên dược động học của risperidone và phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.

Thuốc chống động kinh:

- Carbamazepine, một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh và cảm ứng P-gp, được chứng minh làm giảm nồng độ trong huyết tương phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần của risperidone. Tác dụng tương tự có thể được ghi nhận ví dụ với phenytoin và phenobarbital cũng gây cảm ứng men gan CYP3A4, như P-glycoprotein.
- Topiramate giảm nhẹ sinh khả dụng của risperidone, nhưng không ảnh hưởng đến phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần. Vì thế tương tác này dường như không có ý nghĩa lâm sàng.

Thuốc kháng nấm:

- Itraconazole, một chất ức chế CYP3A4 mạnh và ức chế P-gp, tại liều 200 mg/ngày làm tăng nồng độ trong huyết tương của phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần khoảng 70%, ở mức liều của risperidone từ 2 đến 8 mg/ngày.
- Ketoconazole, một chất ức chế CYP3A4 mạnh và ức chế P-gp, tại liều 200 mg/ngày làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidone và giảm nồng độ trong huyết tương của 9-hydroxy-risperidone.

Thuốc chống loạn thần:

- Phenothiazine có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidone nhưng không tăng nồng độ phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.

Thuốc kháng virus:

- Các chất ức chế protease: Không có nghiên cứu chính thức nào; tuy nhiên, vì ritonavir là chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế CYP2D6 yếu, ritonavir và các ritonavir ức chế protease tăng cường có khả năng làm tăng nồng độ phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần của risperidone.

Thuốc chẹn beta:

- Một số thuốc chẹn beta có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidone nhưng không tăng nồng độ phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần của risperidone.

Thuốc chẹn kênh calci:

- Verapamil, một chất ức chế CYP3A4 trung bình và ức chế P-gp, làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidone và phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.

Các thuốc dạ dày ruột:

- Các chất đối kháng thụ thể H_2 : Cimetidine và ranitidine, cả hai chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4 yếu, làm tăng sinh khả dụng của risperidone, nhưng chỉ ở mức không đáng kể phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.

SSRIs và thuốc chống trầm cảm 3 vòng:

- Fluoxetine, một chất ức chế CYP2D6 mạnh, làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidone, nhưng ít hơn so với phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.
- Paroxetine, một chất ức chế CYP2D6 mạnh, làm tăng nồng độ risperidone trong huyết tương, nhưng, với liều lên tới 20 mg/ngày, ít hơn so với phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần. Tuy nhiên, các liều cao hơn của paroxetine có thể làm tăng nồng độ phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidone.
- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng có thể làm tăng nồng độ risperidone trong huyết tương nhưng không tăng nồng độ phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần. Amitriptyline không ảnh hưởng tới dược động học của risperidone hoặc phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.
- Sertraline, một chất ức chế CYP2D6 yếu, và fluvoxamine, một chất ức chế CYP3A4 yếu, với liều lên tới 100 mg/ngày không liên quan đến sự thay đổi có ý nghĩa về mặt lâm sàng đối với nồng độ phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidone. Tuy nhiên, các liều cao hơn 100 mg/ngày của sertraline hoặc fluvoxamine có thể làm tăng nồng độ phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidone.

Ảnh hưởng của risperidone đối với dược động học của các thuốc khác

Thuốc chống động kinh:

- Risperidone không cho thấy ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng đối với dược động

học của valproate hoặc topiramate.

Thuốc chống loạn thần:

- Aripiprazole, một cơ chất CYP2D6 và CYP3A4: Viên nén hoặc thuốc tiêm risperidone không ảnh hưởng tới dược động học của tổng aripiprazole và chất chuyển hoá hoạt tính của nó là dehydroaripiprazole.

Digitalis glycosid:

- Risperidone không cho thấy ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng đến dược động học của digoxin.

Lithium:

- Risperidone không cho thấy ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng đến dược động học của lithium.

Sử dụng đồng thời risperidone với furosemide

- Xem phần 4.4 liên quan đến tỷ lệ tử vong gia tăng ở bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ sử dụng đồng thời với thuốc furosemide.

4.6 Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu đầy đủ từ việc sử dụng risperidone ở phụ nữ mang thai. Risperidone không gây quái thai trong các nghiên cứu trên động vật nhưng các loại độc tính sinh sản khác đã được nhìn thấy (xem phần 5.3). Chưa biết đến nguy cơ tiềm tàng trên người.

Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm RISPERDAL) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ phản ứng có hại bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai nghiện có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và thời gian sau khi sinh. Đã có báo cáo về sự kích động, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, run, ngủ gà, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh cần được theo dõi cẩn thận.

Không nên sử dụng RISPERDAL trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết. Nếu cần ngừng thuốc trong thai kỳ, không nên ngừng đột ngột.

Phụ nữ cho con bú

Trong các nghiên cứu trên động vật, risperidone và 9-hydroxy-risperidone được bài tiết qua sữa. Đã chứng minh risperidone và 9-hydroxy-risperidone cũng được bài tiết qua sữa người mẹ với lượng nhỏ. Không có dữ liệu về các phản ứng có hại đối với trẻ bú mẹ. Do đó, phải cân nhắc lợi ích của cho con bú với những nguy cơ tiềm tàng cho trẻ.

Khả năng sinh sản

Cũng như các thuốc khác đối kháng thụ thể dopamine D₂, RISPERDAL tăng nồng độ prolactin. Tăng prolactin máu có thể ức chế GnRH vùng dưới đồi, dẫn đến giảm bài tiết gonadotropin của tuyến yên. Điều này có thể ức chế chức năng sinh sản bằng cách làm suy giảm sự hình thành steroid tuyến sinh dục ở cả bệnh nhân nữ và nam.

Không ghi nhận có các tác dụng liên quan trong các nghiên cứu tiền lâm sàng.

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

RISPERDAL có thể có ảnh hưởng ít hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc do các ảnh hưởng tiềm tàng tới hệ thống thần kinh và thị lực (xem phần 4.8). Do đó, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi biết rõ sự nhạy cảm của họ.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Các phản ứng có hại của thuốc thường gặp nhất (ADRs) (tỷ lệ mắc $\geq 10\%$) được báo cáo là: Hội chứng Parkinson, an thần/ngủ gà, đau đầu và mất ngủ.

ADRs xuất hiện liên quan đến liều bao gồm hội chứng parkinson và bồn chồn.

Sau đây là tất cả các ADRs đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành risperidone trên thị trường theo phân loại tần suất ước tính từ các thử nghiệm lâm sàng của RISPERDAL. Các thuật ngữ và tần suất sau được áp dụng: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$) và chưa được biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng có hại của thuốc					
	Tần suất					
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa được biết
Nhiễm trùng và ký sinh trùng		viêm phổi, viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm xoang, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng tai, cúm	nhiễm trùng đường hô hấp, viêm bàng quang, nhiễm trùng mắt, viêm amidan, nấm móng, viêm mô tế bào tại chỗ, nhiễm virus, viêm da do ve	nhiễm trùng		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm hematocrit, tăng số lượng bạch cầu ái toan	mất bạch cầu hạt ^c		
Rối loạn hệ miễn dịch			quá mẫn	phản ứng phản vệ ^c		
Rối loạn nội tiết		tăng prolactin máu ^a		bài tiết hormon chống bài niệu không phù hợp, đường niệu		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		tăng cân, tăng thèm ăn, giảm thèm ăn	đái tháo đường ^b , tăng đường huyết, uống nhiều, giảm cân, chán ăn, tăng cholesterol máu	ngộ độc nước ^c , hạ đường máu, tăng insulin máu ^c , tăng triglycerid máu	nhiễm toan ceton do đái tháo đường	
Rối loạn tâm thần	mất ngủ ^d	rối loạn giấc ngủ, kích động, trầm cảm, lo âu	hưng cảm, tình trạng lú lẫn, giảm ham muốn tình dục, căng thẳng, ác mộng	căng trương lực, mộng du, rối loạn ăn uống liên quan giấc ngủ, cảm xúc cùn mòn, mất cực khoái		
Rối loạn hệ thần kinh	an thần/ ngủ gà, hội chứng Parkinson ^d , đau đầu	bồn chồn ^d , rối loạn trương lực cơ ^d , chóng mặt, loạn vận động ^d , run	rối loạn vận động muộn, thiếu máu não cục bộ, không đáp ứng với kích thích, mất ý thức, suy giảm mức độ ý thức, co giật ^d , ngất, tăng hoạt động tâm thần vận động, rối loạn thăng bằng, bất thường phối hợp vận động, chóng mặt tư thế, rối loạn chú ý, loạn vận ngôn, loạn vị giác, giảm cảm giác, dị cảm	hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh, rối loạn mạch máu não, hôn mê do đái tháo đường, chứng run lắc đầu cổ		
Rối loạn mắt		nhìn mờ, viêm kết mạc	sợ ánh sáng, khô mắt, tăng tiết nước mắt, sung	tăng nhãn áp, rối loạn vận		

			huyết mắt	động mắt, xoay mắt, cứng mí mắt, hội chứng nhão mắt (trong phẫu thuật) ^c		
Rối loạn tai và mê đạo			chóng mặt, ù tai, đau tai			
Rối loạn trên tim		nhịp tim nhanh	rung nhĩ, block nhĩ thất, rối loạn dẫn truyền, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, nhịp chậm, bất thường điện tâm đồ, đánh trống ngực	loạn nhịp xoang		
Rối loạn trên mạch máu		tăng huyết áp	hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, bốc hỏa	thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		khó thở, đau hầu- thanh quản, ho, chảy máu cam, sung huyết mũi	viêm phổi hít, sung huyết phổi, sung huyết đường hô hấp, ran, thở khô khè, khó phát âm, rối loạn hô hấp	hội chứng ngừng thở khi ngủ, tăng thông khí		
Rối loạn hệ tiêu hóa		đau bụng, khó chịu ở bụng, nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, khô miệng, đau răng	đại tiện không tự chủ, u phân, viêm dạ dày-ruột, khó nuốt, đầy hơi	viêm tụy, tắc ruột, sung lười, viêm môi	tắc ruột	
Rối loạn da và mô dưới da		phát ban, ban đỏ	mày đay, ngứa, rụng tóc, tăng sừng hóa, chàm, khô da, mất màu da, mụn, viêm da tiết bã, rối loạn trên da, tổn thương da	phát ban do thuốc, gàu	phù mạch	hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc ^c
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		cơ thất cơ, đau cơ xương, đau lưng, đau khớp	tăng creatine phosphokinase máu, tư thế bất thường, cứng khớp, sưng khớp, yếu cơ, đau cổ	tiêu cơ vân		
Rối loạn thận và tiết niệu		tiểu không tự chủ	tiểu rất, bí tiểu, tiểu khó			
Mang thai, thời kỳ hậu sản và sơ sinh				hội chứng cai thuốc sơ sinh ^c		
Rối loạn hệ sinh sản và vú			rối loạn cương dương, rối loạn xuất tinh, vô kinh, rối loạn kinh nguyệt ^d , vú to ở nam, chảy sữa núm vú, rối loạn chức	chứng cương dương ^c , chậm kinh nguyệt, vú căng sữa, vú to, tiết dịch ở vú		

			năng tình dục, đau vú, khó chịu ở vú, tiết dịch âm đạo			
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc		phù ^d , sốt, đau ngực, suy nhược, mệt mỏi, đau	phù mắt, ớn lạnh, tăng nhiệt độ cơ thể, đáng đi bất thường, khát, khó chịu ở ngực, khó chịu, cảm giác bất thường, không thoải mái	giảm thân nhiệt, giảm nhiệt độ cơ thể, lạnh ngoại vi, hội chứng cai thuốc, chai cứng ^c		
Rối loạn gan mật			tăng transaminase, tăng gamma-glutamyl-transferase, tăng men gan	vàng da		
Chấn thương, ngộ độc và những tai biến trong thủ thuật		ngã	đau do thủ thuật			

- ^a Trong một số trường hợp, tăng prolactin máu có thể dẫn đến chứng vú to ở nam, rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, không rụng trứng, chảy sữa núm vú, rối loạn sinh sản, giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương.
- ^b Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được, đái tháo đường được báo cáo là 0,18% ở nhóm đối tượng điều trị với risperidone so với tỷ lệ 0,11% trong nhóm dùng giả được. Tỷ lệ mắc chung từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng là 0,43% ở các đối tượng điều trị risperidone.
- ^c Không được ghi nhận trong nghiên cứu lâm sàng của RISPERDAL nhưng ghi nhận được trong giai đoạn sau khi lưu hành risperidone trên thị trường.
- ^d Rối loạn ngoại tháp có thể xảy ra: **hội chứng Parkinson** (tăng tiết nước bọt, cứng cơ xương, hội chứng Parkinson, chảy nước dãi, cứng cơ kiểu bánh xe răng cưa, vận động chậm, giảm chức năng vận động, mặt cứng dờ như đeo mặt nạ, cứng cơ, mất vận động, cứng gáy, cứng cơ, đáng đi Parkinson và bất thường phản xạ trán-mi, run Parkinson khi nghỉ ngơi), **bồn chồn** (bồn chồn, không yên, tăng vận động và hội chứng chân không yên), run, **rối loạn vận động** (rối loạn vận động, vận cơ, múa giật múa vờn, múa vờn và rung giật cơ), loạn trương lực cơ. **Loạn trương lực cơ** bao gồm loạn trương lực cơ, tăng trương lực cơ, vẹo cổ, co cơ tự động, co cứng cơ, co thất mi mắt, xoay nhãn cầu, liệt lưỡi, co thất mắt, co thất thanh quản, loạn trương lực cơ, co ưỡn cong người, co thất miệng hầu, co cứng một bên thân, lưỡi co thất, và cứng hàm. Lưu ý các triệu chứng được phân bố rộng hơn, không nhất thiết phải có nguồn gốc ngoại tháp. **Mất ngủ** bao gồm mất ngủ đầu giấc, mất ngủ giữa giấc; **Co giật** bao gồm động kinh cơn lớn. **Rối loạn kinh nguyệt** bao gồm kinh nguyệt không đều, kinh nguyệt thưa. **Phù** bao gồm phù toàn thân, phù ngoại biên, phù ấn lõm.

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận với chế phẩm paliperidone

Paliperidone là chất chuyển hóa có hoạt tính của risperidone, vì vậy, dữ liệu phản ứng có hại của các hợp chất này (bao gồm cả chế phẩm dạng uống và dạng tiêm) có liên quan với nhau. Ngoài những phản ứng có hại nêu trên, những phản ứng có hại sau đây đã được ghi nhận khi sử dụng các sản phẩm paliperidone và được dự kiến có thể sẽ xảy ra với RISPERDAL.

Rối loạn tim

Hội chứng nhịp tim nhanh tư thế đứng

Ảnh hưởng theo nhóm thuốc

Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, rất hiếm trường hợp kéo dài khoảng QT đã được báo cáo với risperidone sau khi lưu hành thuốc trên thị trường. Các ảnh hưởng khác theo nhóm thuốc liên quan trên tim đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần gây kéo dài khoảng QT bao gồm loạn nhịp thất, rung thất, nhịp nhanh thất, đột tử, ngừng tim và xoắn đỉnh.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, kể cả trường hợp thuyên tắc phổi và các trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu, đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần (tần suất chưa được biết).

Tăng cân

Trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược trong 6-8 tuần so sánh tỷ lệ bệnh nhân người lớn bị tâm thần phân liệt dùng RISPERDAL và giả dược đáp ứng tiêu chí tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể, đã ghi nhận tỷ lệ tăng cân ở nhóm dùng RISPERDAL (18%) cao hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả dược (9%). Trong nhóm các nghiên cứu có đối chứng giả dược trong 3 tuần ở bệnh nhân người lớn điều trị hưng cảm cấp tính, tỷ lệ tăng cân $\geq 7\%$ ở cuối nghiên cứu là tương tự ở nhóm dùng RISPERDAL (2,5%) và nhóm dùng giả dược (2,4%) và tỷ lệ này cao hơn một chút ở nhóm đối chứng dùng thuốc có hoạt tính (3,5%).

Trong các nghiên cứu dài hạn ở trẻ em và thanh thiếu niên có rối loạn cư xử và hành vi gây rối khác, mức độ tăng cân trung bình là 7,3 kg sau 12 tháng điều trị. Tăng cân dự kiến ở trẻ em từ 5-12 tuổi là 3 tới 5 kg mỗi năm. Ở trẻ từ 12-16 tuổi, mức độ tăng cân đạt được 3 tới 5 kg mỗi năm được duy trì ở bé gái, trong khi bé trai tăng khoảng 5 kg mỗi năm.

Thông tin bổ sung về nhóm đối tượng đặc biệt

Các phản ứng có hại của thuốc đã được báo cáo với tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ hoặc ở bệnh nhân nhi so với đối tượng người lớn được mô tả dưới đây:

Bệnh nhân cao tuổi sa sút trí tuệ

Con đột quỵ do thiếu máu thoáng qua và tai biến mạch máu não là các ADR được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với tần suất tương ứng là 1,4% và 1,5% ở bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ. Ngoài ra, các ADR sau đây được báo cáo với tần suất $\geq 5\%$ ở những bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ và ít nhất gấp hai lần tần suất ghi nhận trong các đối tượng người lớn khác: nhiễm trùng đường tiết niệu, phù ngoại biên, lơ mơ và ho.

Bệnh nhân nhi

Nhìn chung, các loại phản ứng có hại ở trẻ em dự kiến sẽ tương tự như những phản

ứng có hại ghi nhận ở người lớn.

Những ADR sau đây được báo cáo với tần suất $\geq 5\%$ ở bệnh nhân nhi (5 tới 17 tuổi) và ít nhất gấp hai lần tần suất ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn: ngủ gà/an thần, mệt mỏi, đau đầu, tăng cảm giác ngon miệng, nôn, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nghẹt mũi, đau bụng, chóng mặt, ho, sốt, run, tiêu chảy và tiểu dầm.

Ảnh hưởng của điều trị risperidone dài hạn trên sự trưởng thành giới tính và chiều cao chưa được nghiên cứu đầy đủ (xem phần 4.4, mục “Bệnh nhân nhi”).

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc trên thị trường là quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo của quốc gia.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

4.9 Quá liều

Triệu chứng

Nhìn chung, các dấu hiệu và triệu chứng được báo cáo là kết quả từ các tác dụng dược lý quá mức đã biết của risperidone. Các dấu hiệu và triệu chứng này bao gồm buồn ngủ và an thần, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp, và các triệu chứng ngoại tháp. Khi dùng quá liều, kéo dài QT và co giật đã được báo cáo. Xoắn đỉnh đã được báo cáo liên quan đến quá liều kết hợp của RISPERDAL và paroxetine.

Trong trường hợp quá liều cấp tính, nên xem xét khả năng liên quan đến nhiều loại thuốc.

Điều trị

Thiết lập và duy trì sự lưu thông đường hô hấp và đảm bảo đầy đủ oxy và thông khí. Nên xem xét dùng than hoạt kết hợp với thuốc nhuận tràng khi uống thuốc ít hơn một giờ trước đó. Nên bắt đầu theo dõi tim mạch ngay và bao gồm theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện loạn nhịp có thể xảy ra.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với RISPERDAL. Do đó, cần thiết lập những biện pháp hỗ trợ thích hợp. Hạ huyết áp và suy tuần hoàn nên được điều trị bằng những biện pháp thích hợp như truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc thuốc cường giao cảm. Trong trường hợp có triệu chứng ngoại tháp nặng, nên dùng các thuốc kháng cholinergic. Cần tiếp tục giám sát và theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc chống loạn thần khác, mã ATC: N05AX08.

Cơ chế tác dụng

Risperidone là một chất đối kháng monoaminergic chọn lọc với những đặc tính riêng biệt. Nó có ái lực cao với các thụ thể serotoninergic 5-HT₂ và dopaminergic D₂. Risperidone cũng gắn kết vào thụ thể alpha₁-adrenergic và có ái lực thấp hơn với thụ thể H₁-histaminergic và thụ thể alpha₂-adrenergic. Risperidone không có ái lực với các thụ thể cholinergic. Mặc dù risperidone là chất đối kháng mạnh với thụ thể D₂, điều này được xem là cải thiện các triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt, risperidone ít gây suy giảm các hoạt động về vận động và ít gây chứng giữ nguyên tư thế hơn các thuốc chống loạn thần kinh điển. Cân bằng đối kháng serotonin và dopamine trung tâm có thể làm giảm tác dụng không mong muốn ngoại tháp và mở rộng hoạt tính điều trị trên các triệu chứng âm tính và triệu chứng dễ xúc động của tâm thần phân liệt.

Tác dụng dược lực học

Hiệu quả lâm sàng

Tâm thần phân liệt

Hiệu quả của risperidone trong điều trị ngắn hạn cho bệnh tâm thần phân liệt đã được thiết lập trong bốn nghiên cứu, kéo dài 4 đến 8 tuần, trong đó có hơn 2.500 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-IV đối với bệnh tâm thần phân liệt. Một thử nghiệm đối chứng giả được trong 6 tuần liên quan đến chính liều risperidone tới 10 mg/ngày dùng hai lần mỗi ngày, risperidone vượt trội so với giả dược về tổng điểm trong Tóm tắt thang điểm đánh giá bệnh tâm thần (BPRS). Một thử nghiệm đối chứng giả được trong 8 tuần liên quan đến bốn liều risperidone cố định (2, 6, 10 và 16 mg/ngày, dùng hai lần mỗi ngày), cả bốn nhóm risperidone đều vượt trội so với giả dược về tổng điểm trong Thang đo Hội chứng Dương tính và Âm tính (PANSS). Một thử nghiệm so sánh liều trong 8 tuần liên quan đến năm liều risperidone cố định (1, 4, 8, 12 và 16 mg/ngày dùng hai lần mỗi ngày), nhóm liều risperidone 4, 8 và 16 mg/ngày vượt trội so với nhóm liều risperidone 1 mg trên tổng điểm PANSS. Một thử nghiệm so sánh liều đối chứng giả được trong 4 tuần liên quan đến hai liều risperidone cố định (4 và 8 mg/ngày dùng một lần mỗi ngày), cả hai nhóm liều risperidone đều vượt trội so với giả dược về một số thông số PANSS, bao gồm tổng điểm PANSS và đo lường đáp ứng (giảm > 20% tổng điểm PANSS). Trong một thử nghiệm dài hạn hơn, bệnh nhân người lớn ngoại trú chủ yếu đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-IV cho bệnh tâm thần phân liệt và đã ổn định lâm sàng trong ít nhất 4 tuần với một thuốc chống loạn thần được chọn ngẫu nhiên là risperidone 2 đến 8 mg/ngày hoặc haloperidol trong 1 đến 2 năm để quan sát xem có tái phát không. Bệnh nhân dùng risperidone trải qua thời gian tái phát lâu hơn đáng kể so với những bệnh

nhân dùng haloperidol.

Đợt hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực

Hiệu quả của liệu pháp đơn trị liệu risperidone trong điều trị cấp tính các cơn hưng cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I đã được chứng minh trong ba nghiên cứu đơn trị liệu mù đôi, có đối chứng giả dược trên khoảng 820 bệnh nhân mắc chứng rối loạn lưỡng cực I, dựa trên tiêu chuẩn chuẩn đoán DSM-IV. Trong ba nghiên cứu, risperidone 1-6 mg/ngày (liều khởi đầu 3 mg trong hai nghiên cứu và 2 mg trong một nghiên cứu) đã được chứng minh là vượt trội đáng kể so với giả dược ở tiêu chí chính được xác định trước, nghĩa là thay đổi so với ban đầu trong tổng điểm Thang điểm đánh giá Hưng Cảm Young (Young Mania Rating Scale) (YMRS) ở tuần thứ 3. Kết quả hiệu quả thứ cấp nhìn chung thống nhất với kết quả chính. Tỷ lệ bệnh nhân giảm $\geq 50\%$ tổng điểm YMRS từ ban đầu đến điểm cuối tuần thứ 3 cao hơn đáng kể ở risperidone so với giả dược. Một trong ba nghiên cứu bao gồm một haloperidol và giai đoạn duy trì mù đôi 9 tuần. Hiệu quả được duy trì trong suốt thời gian điều trị duy trì 9 tuần. Thay đổi so với ban đầu trong tổng YMRS cho thấy sự cải thiện liên tục và tương đương giữa risperidone và haloperidol ở tuần thứ 12.

Hiệu quả của risperidone ngoài ổn định tính khí trong điều trị chứng hưng cảm cấp tính đã được chứng minh trong một trong hai nghiên cứu mù đôi 3 tuần ở khoảng 300 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chuẩn đoán DSM-IV đối với chứng rối loạn lưỡng cực I. Trong một nghiên cứu kéo dài 3 tuần, risperidone 1 đến 6 mg/ngày bắt đầu từ 2 mg/ngày, cùng với lithium hoặc valproate vượt trội so với lithium hoặc valproate đơn thuần ở tiêu chí chính được xác định trước, nghĩa là thay đổi so với ban đầu trong tổng điểm YMRS ở tuần thứ 3. Trong một nghiên cứu 3 tuần thứ hai, risperidone 1 đến 6 mg/ngày bắt đầu từ 2 mg/ngày, kết hợp với lithium, valproate hoặc carbamazepine không vượt trội so với lithium, valproate hoặc carbamazepine đơn thuần trong giảm tổng điểm YMRS. Có thể giải thích cho sự thất bại của nghiên cứu này là sự cảm ứng thanh thải risperidone và 9-hydroxy-risperidone bởi carbamazepine, dẫn đến nồng độ của risperidone và 9-hydroxy-risperidone dưới nồng độ điều trị. Khi loại trừ carbamazepine trong phân tích sau đó, risperidone kết hợp với lithium hoặc valproate vượt trội hơn so với lithium hoặc valproate đơn thuần trong giảm tổng điểm YMRS.

Hành vi gây hấn dai dẳng trong sa sút trí tuệ

Hiệu quả của risperidone trong điều trị các Triệu chứng Hành vi và Tâm lý của sa sút trí tuệ (BPSD), bao gồm các rối loạn hành vi, như gây hấn, kích động, rối loạn tâm thần, hoạt động và rối loạn tình cảm đã được chứng minh trong ba nghiên cứu mù đôi, có đối chứng giả dược, trên 1.150 bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ từ trung bình đến nặng. Một nghiên cứu bao gồm liều risperidone cố định 0,5, 1 và 2 mg/ngày. Hai nghiên cứu liều linh hoạt bao gồm các nhóm liều risperidone trong khoảng 0,5 đến 4 mg/ngày và 0,5 đến 2 mg/ngày. Risperidone cho thấy hiệu quả có ý nghĩa thống kê và quan trọng trên lâm sàng trong điều trị hành vi gây hấn và ít nhất quán hơn trong điều

trị tính kích động và rối loạn tâm thần ở bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ (được đo bằng Bệnh học hành vi trong thang điểm đánh giá bệnh Alzheimer (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale) [BEHAVE-AD] và Thang điểm Kích động Cohen-Mansfield (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) [CMAI]). Hiệu quả điều trị của risperidone không phụ thuộc vào điểm Kiểm tra Trạng thái Tâm thần rút gọn (Mini-Mental State Examination) (MMSE) (và kết quả mức độ nghiêm trọng của chứng sa sút trí tuệ); tính chất an thần của risperidone; sự xuất hiện hay vắng mặt của chứng rối loạn tâm thần; và loại sa sút trí tuệ, Alzheimer, mạch máu hoặc hỗn hợp (xem thêm phần 4.4).

Bệnh nhân nhi

Chứng rối loạn cư xử

Hiệu quả của risperidone trong điều trị ngắn hạn chứng rối loạn hành vi gây rối đã được chứng minh trong hai nghiên cứu đối chứng giả được mù đôi trên khoảng 240 bệnh nhân từ 5 đến 12 tuổi với chẩn đoán DSM-IV về rối loạn hành vi gây rối (DBD) và chức năng trí tuệ giới hạn hoặc chậm phát triển trí tuệ/rối loạn học tập nhẹ hoặc trung bình. Trong hai nghiên cứu, risperidone 0,02 đến 0,06 mg/kg/ngày vượt trội hơn đáng kể so với giả được ở tiêu chí chính được xác định trước, nghĩa là thay đổi so với ban đầu trong thang điểm phụ Vấn đề cư xử (Conduct Problem) của Mẫu đánh giá hành vi trẻ em Nisonger (N-CBRF) vào tuần thứ 6.

5.2 Đặc tính dược động học

Dung dịch uống RISPERDAL tương đương sinh học với viên nén bao phim RISPERDAL.

Risperidone được chuyển hóa thành 9-hydroxy-risperidone, có hoạt tính dược lý tương tự với risperidone (xem phần *Chuyển dạng sinh học và Thái trừ*).

Hấp thu

Risperidone được hấp thu hoàn toàn sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 đến 2 giờ. Sinh khả dụng đường uống tuyệt đối của risperidone là 70% (CV = 25%). Sinh khả dụng đường uống tương đối của viên risperidone là 94% (CV = 10%) so với dung dịch. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và do đó risperidone có thể được sử dụng cùng với bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn. Risperidone đạt được trạng thái hằng định trong vòng 1 ngày ở hầu hết bệnh nhân. Trạng thái hằng định của 9-hydroxy-risperidone đạt được trạng thái ổn định trong vòng 4-5 ngày dùng thuốc.

Phân bố

Risperidone được phân bố nhanh. Thể tích phân bố là 1-2 L/kg. Trong huyết tương, risperidone liên kết với albumin và alpha₁-acid glycoprotein. Tỷ lệ gắn kết protein huyết tương của risperidone là 90%, của 9-hydroxy-risperidone là 77%.

Chuyển dạng sinh học và Thải trừ

Risperidone được chuyển hóa bởi CYP2D6 thành 9-hydroxy-risperidone, có hoạt tính dược lý tương tự như risperidone. Risperidone cộng với 9-hydroxy-risperidone tạo nên thành phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần. CYP2D6 liên quan đến hiện tượng đa hình di truyền. Những người có chuyển hóa CYP2D6 mạnh sẽ biến đổi risperidone nhanh thành 9-hydroxy-risperidone, trong khi những người có chuyển hóa CYP2D6 yếu sẽ biến đổi chậm hơn nhiều. Mặc dù những người chuyển hóa mạnh có nồng độ risperidone thấp hơn và nồng độ 9-hydroxy-risperidone cao hơn so với những người chuyển hóa yếu, được động học của risperidone và 9-hydroxy-risperidone kết hợp (nghĩa là phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần), sau khi dùng một liều đơn và đa liều là tương tự ở những người chuyển hóa CYP2D6 nhanh và chậm.

Một con đường chuyển hóa khác của risperidone là N-dealkyl hóa. Các nghiên cứu *in vitro* trên vi thể gan người cho thấy risperidone ở nồng độ lâm sàng phù hợp không ức chế đáng kể quá trình chuyển hóa các loại thuốc được chuyển hóa bởi các isozyme cytochrom P450, bao gồm CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 và CYP3A5. Sau khi dùng một tuần, 70% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu và 14% qua phân. Trong nước tiểu, risperidone cộng với 9-hydroxy-risperidone chiếm 35-45% liều dùng. Phần còn lại là các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Sau khi dùng đường uống cho bệnh nhân bị loạn thần, risperidone được thải trừ với thời gian bán thải khoảng 3 giờ. Thời gian bán thải của 9-hydroxy-risperidone và của phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần là 24 giờ.

Sự tuyến tính/phi tuyến tính

Nồng độ risperidone trong huyết tương tỷ lệ với liều trong phạm vi liều điều trị.

Người cao tuổi, suy gan và suy thận

Một nghiên cứu PK liều đơn với risperidone đường uống cho thấy nồng độ trung bình của phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần trong huyết tương cao hơn 43%, thời gian bán thải dài hơn 38% và độ thanh thải của phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần giảm 30% ở người cao tuổi.

Ở người lớn mắc bệnh thận mức độ trung bình, độ thanh thải của các chất có hoạt tính là ~ 48% độ thanh thải ở người lớn khỏe mạnh trẻ tuổi. Ở người lớn mắc bệnh thận nặng, độ thanh thải của các chất có hoạt tính là ~ 31% độ thanh thải ở người lớn khỏe mạnh trẻ tuổi. Thời gian bán thải của các chất có hoạt tính là 16,7 giờ ở người lớn trẻ tuổi, 24,9 giờ ở người lớn mắc bệnh thận mức độ trung bình (hoặc ~ 1,5 lần so với người lớn trẻ tuổi) và 28,8 giờ ở những người mắc bệnh thận nặng (hoặc ~ 1,7 lần ở người lớn trẻ tuổi). Nồng độ risperidone trong huyết tương là bình thường ở bệnh nhân suy gan, nhưng tỷ lệ risperidone tự do trung bình trong huyết tương tăng 37,1%.

Độ thanh thải đường uống và thời gian bán thải của risperidone và các chất có hoạt tính ở người lớn mắc suy gan mức độ trung bình và nặng không khác biệt đáng kể so với các thông số này ở người lớn khỏe mạnh trẻ tuổi.

Bệnh nhân nhi

Dược động học của risperidone, 9-hydroxy-risperidone và phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần ở trẻ em tương tự như ở người lớn.

Giới tính, chủng tộc và thói quen hút thuốc

Một phân tích dược động học quần thể cho thấy không có tác dụng rõ ràng của giới tính, chủng tộc hoặc thói quen hút thuốc lên dược động học của risperidone hoặc phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu độc tính mạn tính (bán mạn tính), trong đó bắt đầu dùng thuốc ở chuột cống và chó chưa trưởng thành về giới tính, tác dụng phụ thuộc liều xuất hiện ở đường sinh dục và tuyến vú ở con đực và con cái. Những tác dụng này liên quan đến tăng nồng độ prolactin trong huyết thanh, do hoạt động ức chế thụ thể dopamine D₂ của risperidone. Ngoài ra, các nghiên cứu nuôi cấy mô cho thấy sự phát triển tế bào trong khối u vú ở người có thể được kích thích bởi prolactin. Risperidone không gây quái thai ở chuột cống và thỏ. Trong các nghiên cứu sinh sản trên chuột cống với risperidone, đã thấy tác dụng có hại đối với hành vi giao phối của chuột bố mẹ và cân nặng sơ sinh và tỷ lệ sống sót của con cái. Ở chuột cống, phơi nhiễm trong tử cung với risperidone có liên quan đến sự suy giảm nhận thức ở tuổi trưởng thành. Khi dùng cho động vật mang thai, các chất đối kháng dopamine khác gây ra những ảnh hưởng tiêu cực đến học tập và phát triển vận động ở con non. Trong một nghiên cứu độc tính trên chuột cống chưa đến tuổi trưởng thành, đã ghi nhận có sự tăng tỷ lệ tử vong con non và sự chậm phát triển thể chất. Trong một nghiên cứu kéo dài 40 tuần trên chó chưa đến tuổi trưởng thành, có sự chậm trưởng thành giới tính. Dựa trên AUC, sự phát triển xương dài của chó không bị ảnh hưởng ở mức gấp 3,6 lần phơi nhiễm tối đa ở người tuổi thanh thiếu niên (1,5 mg/ngày); trong khi ảnh hưởng đến xương dài và sự trưởng thành giới tính được ghi nhận ở mức 15 lần phơi nhiễm tối đa ở người tuổi thanh thiếu niên.

Risperidone không gây độc tính gen trong một loạt các thử nghiệm. Trong các nghiên cứu khả năng gây ung thư qua đường uống của risperidone ở chuột cống và chuột nhắt, cho thấy sự gia tăng các khối u tuyến yên (chuột nhắt), các khối u tuyến tụy nội tiết (chuột cống) và các khối u tuyến vú (cả hai loài). Những khối u này có thể liên quan đến sự đối kháng dopamine D₂ kéo dài và tăng prolactin máu. Chưa biết sự liên quan của những phát hiện khối u ở loài gặm nhấm về nguy cơ trên người. Trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*, các mô hình động vật cho thấy ở liều cao risperidone có thể gây kéo dài khoảng QT, có liên quan đến nguy cơ tăng xoắn đỉnh trên lý thuyết ở bệnh nhân.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Tính tương kỵ

Không áp dụng.

6.2 Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.3 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

6.4 Quy cách đóng gói

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim.

6.5 Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở.

6.6 Các thận trọng đặc biệt về hủy thuốc và xử lý khác

Không có yêu cầu đặc biệt về hủy bỏ.

Bất kỳ sản phẩm y tế không sử dụng hoặc chất thải nào cũng cần được hủy bỏ theo yêu cầu của địa phương.

7. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại: JANSSEN CILAG S.P.A.,

VIA C. JANSSEN (LOC. BORGO S. MICHELE), 04100 LATINA (LT), Ý

8. Cơ sở đăng ký: Công ty TNHH Johnson & Johnson (Việt Nam)

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:

ĐT: +84 28 38214828

E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com

*Tài liệu tham khảo: EU PI 19Aug2022 và 4672DAV27Mar2014;
16015DAV26Sep2013.*

Phiên bản: PI_Risperdal_1 & 2 mg_ EU PI 19Aug2022_v1

Ngày sửa đổi: 12/06/2023





XXXXXX

