КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20070088/89
Разрешение №
BG/MA/MP - 72036-39, 26-05-2026
Одобрение № ...../.....

Медориспер 1 mg филмирани таблетки
Medorisper 1 mg film-coated tablets
Медориспер 2 mg филмирани таблетки
Medorisper 2 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка от Медориспер 1 mg филмирани таблетки съдържа 1 mg рисперидон (*risperidone*)
Една таблетка от Медориспер 2 mg филмирани таблетки съдържа 2 mg рисперидон (*risperidone*)

Помощно вещество с известно действие:
Всяка филмирана таблетка Медориспер 1 mg съдържа съответно 117,8 mg лактоза монохидрат.
Всяка филмирана таблетка Медориспер 2 mg съдържа съответно 116,8 mg лактоза монохидрат.
Всяка филмирана таблетка Медориспер 2 mg съдържа съответно 0,034 mg сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Медориспер 1 mg: Бяла, продълговата филмирана таблетка, с размер 11 x 5.5 mm и делителна черта, двустранно. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.
Медориспер 2 mg: Оранжева, продълговата филмирана таблетка, с размер 11 x 5.5 mm и делителна черта, двустранно. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Медориспер е показан за лечение на шизофрения.

Медориспер е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно разстройство.

Медориспер е показан за краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, които са нечувствителни към нефармакологичните подходи и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.

Медориспер е показан за краткосрочно симптоматично лечение (до 6 седмици) на персистираща поведенческа агресия при деца на възраст над 5 години и при юноши с диагноза съгласно критериите на DSM-IV, при които тежестта на агресивното или друго деструктивно поведение изисква фармакологично лечение.Фармакологичното лечение трябва да бъде неразделна част от по-широка програма за лечение, включваща психо-социална и образователна интервенция. Препоръчително е рисперидон да се предписва от специалист по детска неврология, детско-юношески психиатър или от лекари, добре запознати с лечението на поведенческо разстройство при деца и юноши.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Шизофрения
Възрастни
Медориспер може да се дава веднъж или два пъти дневно.

Пациентите трябва да започват с 2 mg рисперидон на ден.
Дозата може да бъде повишена на втория ден на 4 mg. В последствие дозата може да остане непроменена или да се индивидуализира по-нататък, ако е необходимо. Повечето пациенти се чувстват добре при дневна доза между 4 и 6 mg. При някои пациенти може да е подходящо коригиране на дозата в продължение на по-дълъг период, както и по-ниска начална и поддържаща доза.
Дозите над 10 mg дневно не са показали по-добър ефект от по-ниските дози и може да причинят по-често поява на екстрапирамидна симптоматика. Безопасността на дози, по-големи от 16 mg дневно, не е подлагана на оценка, и следователно те не се препоръчват.

Пациенти в старческа възраст
Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти на ден. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с увеличение от 0,5 mg два пъти на ден до 1 или 2 mg два пъти на ден.

Педиатрична популация
Не се препоръчва употребата на рисперидон при деца и юноши под 18-годишна възраст с шизофрения поради недостатъчно данни за ефикасност.

Манийни епизоди при биполярни разстройства:
Възрастни
Медориспер трябва да се дава веднъж дневно, като се започне с 2 mg рисперидон. Коригиране на дозата, ако има показания за това, трябва да се прави на интервали, не по-малки от 24 часа, и то с увеличаване на дозата от 1 mg дневно. Рисперидон се прилага при гъвкаво дозиране в интервал от 1 до 6 mg дневно до оптимизиране на нивото на ефикасност и толерантност при всеки пациент. Дневна доза над 6 mg рисперидон не е изследвана при пациенти с манийни епизоди.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителното лечение с Медориспер трябва непрекъснато да се оценява и обосновава.

Пациенти в старческа възраст
Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти дневно. Тази доза се преценява индивидуално при увеличение с 0,5 mg два пъти дневно до 1 или 2 mg два пъти дневно. Тъй като клиничният опит при хора в старческа възраст е ограничен, употребата трябва да е внимателна.

Педиатрична популация
Не се препоръчва употребата на рисперидон при деца и юноши под 18-годишна възраст с биполярна мания.

Персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер
Препоръчва се начална доза от 0,25 mg два пъти дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg два пъти дневно, но не по-често от всеки втори ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 0,5 mg два пъти дневно за повечето пациенти. Някои пациенти, обаче, може да се чувстват добре от доза до 1 mg два пъти дневно.

При пациенти с персистираща агресия при деменция на Алцхаймер Медориспер не се прилага повече от 6 седмици. По време на лечението пациентите трябва да се подлагат често и редовно на оценка и отново да се преценява необходимостта от продължаване на лечението.

Поведенческо разстройство
Педиатрична популация
Деца и юноши от 5 до 18-годишна възраст
За пациенти с тегло ≥50 kg се препоръчва първоначална доза 0,5 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,5 mg веднъж дневно не по-често от интервали през един ден, ако е необходимо. За повечето пациенти оптималната дозировка е 1 mg веднъж дневно. Някои пациенти, обаче, може да се чувстват добре от 0,5 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 1,5 mg веднъж дневно. За пациенти с тегло < 50 kg се препоръчва първоначална дозировка от 0,25 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg веднъж дневно не по-често от интервали през ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 0,5 mg веднъж дневно за повечето пациенти. Някои пациенти обаче може да се чувстват добре от 0,25 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 0,75 mg веднъж дневно.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителното лечение с Медориспер трябва да се оценява периодично.

Медориспер не се препоръчва при деца под 5-годишна възраст, тъй като няма опит при деца, по-малки от 5 години, с такива разстройства.

Бъбречно и чернодробно увреждане
Пациентите с бъбречно увреждане имат понижена способност да елиминират активната антипсихотична фракция, отколкото възрастните с нормална бъбречна функция. Пациентите с увредена функция на черния дроб имат повишена плазмена концентрация на свободната фракция на рисперидон.

Независимо от индикациите, началната и следващите дозировки трябва да са намалени наполовина и коригирането на дозата трябва да бъде по-бавно при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Медориспер трябва да се прилага внимателно при тези групи пациенти.

Начин на приложение
Медориспер е за перорално лечение. Храната не повлиява абсорбцията на Медориспер.

При прекратяване на лечението се препоръчва постепенно намаляване на дозата. Много рядко се описват остри симптоми при рязко прекъсване на лечението с високи дози антипсихотични лекарства, включително гадене, повръщане, изпотяване и безсъние (вж. точка 4.8). Може да се наблюдава и възобновяване на психотичните симптоми и се съобщава за поява на неволеви двигателни разстройства (като например акатизия, дистония и дискинезия).

Преминаване от други антипсихотици
Когато е медицински оправдано, се препоръчва постепенно спиране на предишното лечение, докато започва лечението с Медориспер. Също така, ако е медицински оправдано, при преминаване на пациента от депо антипсихотични препарати се препоръчва терапията с Медориспер да започне в деня на следващата инжекция от схемата. Необходимостта от продължаване на провежданото антипаркинсоново лечение трябва периодично да се преразглежда.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА Бъ

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти в старческа възраст с деменция

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

При метаанализ на 17 контролирани проучвания, проведени с атипични антипсихотици, включително рисперидон, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с атипични антипсихотици се наблюдава по-висока смъртност в сравнение с плацебо. При плацебо-контролирани проучвания в популацията пациенти, лекувани с рисперидон, смъртността е 4% при лекувани с рисперидон пациенти, сравнено с 3,1% при пациенти на плацебо. Съотношението на вероятности (95% точен доверителен интервал) е 1,21 (0,7; 2,1). Средната възраст на пациентите с летален изход е 86 години (между 67-100). Данните от две големи обсервационни проучвания показват, че пациентите в старческа възраст с деменция, които са лекувани с конвенционални антипсихотици също са изложени на леко повишен риск от смърт в сравнение с тези, които не са лекувани. Няма достатъчно налични данни, за да се направи категорична оценка на точното значение на този риск и причината за повишаването му е неизвестна. Степента, в която находките по отношение на повишената смъртност при обсервационните проучвания може да се отдаде на антипсихотичните лекарства, а не на някои характеристики на пациентите не е известна.

Едновременно приложение на фуроземид

При плацебо-контролирани клинични проучвания с рисперидон, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани едновременно с фуроземид и рисперидон, се наблюдава по-висока смъртност (7,3%; средна възраст 89 години, между 75-97) в сравнение с пациенти, лекувани само с рисперидон (3,1%; средна възраст 84 години, между 70-96) или само с фуроземид (4,1%; средна възраст 80 години, между 67-90). Увеличената смъртност при пациенти, лекувани с фуроземид и рисперидон, е наблюдавана при две от общо четири клинични проучвания. Едновременното приложение на рисперидон с други диуретици (главно приложението на тиазидни диуретици в ниски дози) не се свързва със същото заключение.

Не е намерен патофизиологичен механизъм и няма последователен модел, който да обясни причината за наблюдаваната смъртност. Въпреки това трябва да се внимава и да се вземат предвид ползите и рисковете от тази комбинация или съпътстващо лечение с други мощни диуретици, преди да се вземе решение за нейното прилагане. Няма увеличена смъртност при пациентите, които приемат други диуретици като съпътстващо лечение заедно с рисперидон. Няма повишаване на смъртността при пациенти, които приемат други диуретици като съпътстващо лечение на рисперидон. Независимо от лечението, дехидратацията е рисков фактор за смъртност и трябва внимателно да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

Нежелани мозъчно-съдови реакции (НМСР)

При рандомизирани плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти с деменция, лекувани с антипсихотици, е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции. Събраните данни от 6 плацебо контролирани проучвания с рисперидон главно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с деменция показат, че НМСР (сериозни и несериозни, комбинирани) се получават при 3,3% (33/1009) от пациентите, лекувани с рисперидон, и при 1,2% (8/712) при пациентите, приемащи плацебо. Отношението на вероятността (95% точен доверителен интервал) е 2,96 (1,34; 7,50).Механизмът за този повишен риск не е известен. Повишеният риск не е изключен за други антипсихотици или други групи пациенти. Медориспер трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Рискът от НМСР е значимо по-висок при пациенти със смесен или съдов тип деменция при сравнение с деменция на Алцхаймер. Затова пациенти с друг тип деменция, различна от деменция на Алцхаймер, не трябва да се лекуват с рисперидон.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛ

Лекарите трябва да преценят риска и ползата от приложението на Медориспер при пациенти в старческа възраст с деменция, като вземат предвид прогностичните критерии за инсулт при всеки един пациент. Пациентите или хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за признаци и симптоми на НМСР като внезапна слабост или схованост на лицето, ръцете или краката, и за проблеми с говора или със зрението. Всички възможности за лечение трябва да се обмислят незабавно, включително преустановяване на лечението с рисперидон.

Медориспер трябва да се използва за краткосрочно лечение на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер само като допълнение към нефармакологичните подходи, когато те имат ограничена ефективност или не са ефикасни и когато има потенциален риск пациентите да бъдат опасни за самите тях или околните.

Пациентите трябва редовно да бъдат подлагани на преоценка, както и необходимостта от продължаване на лечението.

Ортостатична хипотония

Поради алфа-блокиращото действие на рисперидон е възможна появата на (ортостатична) хипотония, особено по време на началния период на адаптиране на дозата. Клинично значима хипотония се наблюдава в постмаркетинговия период, при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение. Медориспер трябва да се прилага внимателно при пациенти, за които се знае, че имат сърдечно-съдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, нарушения на проводимостта, дехидратация, хиповолемия, или мозъчносъдова болест), и дозата трябва да бъде постепенно адаптирана според препоръките (вж. точка 4.2).
Ако се появи хипотония, трябва да се обмисли намаление на дозата.

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

При лечение с антипсихотици, включително рисперидон, са съобщавани случаи на левкопения, неутропения и агранулоцитоза. Агранулоцитоза е съобщавана много рядко (<1/ 10 000 пациента) в постмаркетинговото наблюдение.
Пациентите с анамнеза за клинично значим нисък брой на левкоцитите или индуцирана от лекарства левкопения/ неутропения трябва да бъдат проследявани през първите няколко месеца от лечението, а преустановяване на лечението с Медориспер трябва да бъде обмислено при първите симптоми на клинично значимо понижение на левкоцитите в отсъствие на други причинно-следствени фактори.
Пациентите с клинично значима неутропения трябва да бъдат проследявани внимателно за висока температура или други симптоми или признаци на инфекция и да бъдат лекувани незабавно, ако такива симптоми или признаци се появят.
Пациентите с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите < 1 X 10^9/ L) трябва да преустановят приема на Медориспер, а броят на левкоцитите трябва да бъде проследяван до пълното им възстановяване.

Късна дискинезия/ Екстрапирамидни симптоми (КД/ЕПС)

Лекарствата със свойства на антагонисти на допаминовите рецептори, са свързани с индуцирането на късна дискинезия, която се характеризира с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Появата на екстрапирамидна симптоматика е рисков фактор за късна дискинезия. Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли спирането на всички антипсихотици.
Необходимо е внимание при пациенти, които приемат съвместно психостимуланти (напр. метилфенидат) и рисперидон, тъй като екстрапирамидните симптоми могат да се обострят при адаптиране на едното или и двете лекарства. Препоръчва се постепенно преустановяване на лечението със стимуланта (вижте точка 4.5).

Невролептичен малигнен синдром (НМС)
При приложение на антипсихотици, включително Медориспер, се съобщава за възникване на невролептичен малигнен синдром, който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на вегетативната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа. Допълнителни симптоми могат да бъдат миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. В този случай, всички антипсихотици, включително рисперидон, трябва да бъдат спрени.

Паркинсонова болест и деменция с телца на Lewy
Лекарите трябва да преценят рисковете спрямо ползата, когато предписват антипсихотици, включително Медориспер, на пациенти с Паркинсонова болест или деменция с телца на Lewy (DLB). Възможно е влошаване на Паркинсоновата болест от рисперидон. При двете групи съществува повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотичните лекарства; тези пациенти се изключват от клинични проучвания. Проявата на тази повишена чувствителност като допълнение към екстрапирамидната симптоматика може да включва объркване, притъпена чувствителност, постурална нестабилност с чести падания.

Хипергликемия и захарен диабет
За хипергликемия, захарен диабет и обостряне на съществуващ отпреди диабет са съобщавани по време на лечението с рисперидон. В някои случаи е съобщавано за предшестващо покачване на теглото, което може да е предразполагащ фактор. Много рядко е съобщавана връзка с кетоацидоза, а рядко с диабетна кома. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение в съответствие с използваните ръководства за лечение с антипсихотици. Пациентите лекувани с атипични антипсихотици, включително Медориспер, трябва да бъдат проследявани за симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет трябва да бъдат редовно проследявани за влошаване на контрола на глюкоза.

Наддаване на тегло
Съобщавано е за значително наддаване на тегло при употребата на рисперидон. Теглото трябва да бъде регулярно проследявано.

Хиперпролактинемия
Хиперпролактинемията е честа нежелана реакция при лечение с рисперидон. Препоръчва се оценка на плазмените нива на пролактин при пациенти с признаци на нежелана реакция, свързана с пролактин (напр. гинекомастия, менструални нарушения, ановулация, нарушения на фертилитета, понижено либидо, еректилна дисфункция и галакторея).

Проучвания с тъканни култури показват, че растежът на клетки при тумор на гърдата при човека може би се стимулира от пролактин. Макар че не е ясна връзката с приложението на антипсихотици, доколкото е доказано в клинични и епидемиологични проучвания, препоръчва се повишено внимание при пациенти със значима анамнеза. Медориспер трябва да се прилага внимателно при пациенти с предшестваща хиперпролактинемия и при пациенти с вероятност за пролактин-зависими тумори.

Удължаване на QT- интервала
В постмаркетинговия период много рядко се съобщава за удължаване на QT-интервала. Както и с другите антипсихотици, трябва да се внимава, когато рисперидон се предписва на пациенти, за които се знае, че страдат от сърдечно-съдови заболявания, които имат фамилна обремененост за удължен QT-интервал, брадикардия или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), тъй като това може да повиши риска от ритъмни нарушения, както и при едновременната употреба на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Припадъци
Медориспер трябва да се използва внимателно при пациенти, които имат анамнеза за припадъци или други състояния, които потенциално могат да намалят прага за припадъци.

Приапизъм
По време на лечението с Медориспер може да се получи приапизъм поради неговия алфа-адренергичен блокиращ ефект.

Регулиране на телесната температура
Смята се, че антипсихотиците разстройват способността на организма да регулира телесната температура. Добре е да се вземат съответни мерки, когато Медориспер се предписва на пациенти, които се излагат на състояния, които може да допринесат за повишаване на телесната температура, например усилено физическо натоварване, излагане на голяма горещина, получаване на съпътстващо лечение с антихолинергична активност, или дехидратиране.

Антиеметичен ефект
При предклиничните проучвания на рисперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се появи при хора, той може да маскира признаците и симптомите на предозиране с определени лекарства или състояния като чревна обструкция, Синдром на Рей и мозъчен тумор.

Бъбречно и чернодробно увреждане
Пациентите с бъбречно увреждане имат по-ниска способност за елиминиране на активната антипсихотична фракция в сравнение с възрастни с нормална бъбречна функция. При пациентите с увредена чернодробна функция се наблюдава повишена плазмена концентрация на свободна фракция на рисперидон (вижте точка 4.2).

Венозен тромбемболизъм
При употреба на антипсихотични лекарства са съобщавани случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ). Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често са налице придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат установени преди и по време на лечението с Медориспер и трябва да се вземат превантивни мерки.

Интраоперативен Флопи Ирис Синдром
Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС) е наблюдаван при операция на катаракта при пациенти, лекувани с лекарства с ефект на алфа1-адренергичен антагонист, включително рисперидон (вижте точка 4.8).
ИФИС може да повиши риска от усложнения, свързани с очите по време на и след операция. Настоящата или предходна употреба на лекарства с ефект на алфа1-адренергичен антагонист трябва да е известна на очния хирург преди операцията. Потенциалната полза от преустановяването приема на алфа1-блокиращата терапия преди операция на катаракта не е установена и трябва да бъде съпоставена с риска от преустановяване на антипсихотичното лечение.

Педиатрична популация
Преди изписване на рисперидон на деца или юноши с поведенчески разстройства трябва цялостно оценяване за физикални и социални причини на агресивното поведение като например причиняване на болка или несъответстващи на средата искания.

При тази група трябва внимателно да се следи седативният ефект на рисперидон поради възможните последици върху способността за учене. Промяната на времето на прилагане на рисперидон може да подобри въздействието на седативното средство върху вниманието на децата и юношите.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Рисперидон се свързва със средно увеличение на телесното тегло и индекса на телесната маса (ИТМ). Препоръчва се измерване на телесното тегло преди започване на лечението и регулярно проследяване. Лечението с рисперидон с продължителност до 1 година не показва нежелани лекарствени реакции върху растежа и половото съзряване. Промените в ръста при дългосрочни екстензивни отворени проучвания са в рамките на нормата, очаквана за възрастта. Ефектите върху половото съзряване и ръста при дългосрочно лечение с рисперидон не са адекватно проучени.

Поради потенциалните ефекти от продължителната хиперпролактинемия върху растежа и половото съзряване при деца и юноши трябва да се прави редовна клинична оценка на ендокринния статус, включително измерване на ръст, тегло и полово съзряване, контрол на менструацията и други потенциално свързани с пролактина ефекти.

Резултатите от едно малко постмаркетингово обсервационно проучване показват, че пациентите с експозиция на рисперидон на възраст между 8 и 16 години са били средно с 3,0 до 4,8 см по-високи от тези, които са получили други атипични антипсихотични лекарства. Това проучване не е достатъчно, за да се определи дали експозицията на рисперидон има някакво въздействие върху окончателния ръст при възрастни или дали резултатът се дължи на прякото въздействие на рисперидон върху костния растеж или на ефекта на самото основно заболяване върху растежа на костите, или в резултат на по-добър контрол на подлежащото заболяване, което е довело до увеличаване на ръста.

По време на лечение с рисперидон редовно трябва да се следи за екстрапирамидна симптоматика и други двигателни нарушения.
За специфични препоръки при дозировка при деца и юноши вижте точка 4.2.

Помощни вещества
Филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени дефекти като непоносимост към галактоза, дефицит на Lapp-лактаза или на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
Медориспер 2 mg филмирани таблетки съдържат оцветителя сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. се счита, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамично-свързани взаимодействия
Лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала
Както с други антипсихотици, внимателно се обмисля изписване на рисперидон с други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала, като антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол), трициклични антидепресанти (напр. амитриптилин), тетрациклични антидепресанти (напр. мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои антималарийни лекарства (напр. хинин и мефлокин), и с лекарства, които причиняват електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия) или брадикардия, или такива, които инхибират чернодробния метаболизъм на рисперидон. Този списък е примерен, а не изчерпателен.

Централно действащи лекарствени продукти и алкохол
Рисперидон трябва да се употребява с повишено внимание при комбинация с други централнодействащи вещества, особено включващи алкохол, опиати, антихистаминови и бензодиазепини поради повишеният риск от седиране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Леводопа и допаминови агонисти
Медорисперон може да антагонизира ефекта на леводопа и на други допаминови агонисти. Ако тази комбинация се счита за необходима, особено при краен стадий на Паркинсонова болест, трябва да се изпише най-ниската ефективна доза.

Лекарства с хипотензивен ефект
Клинично значима хипотония се наблюдава в постмаркетинговия период при едновременно прилагане на рисперидон с антихипертензивно лечение.

Психостимуланти
Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с рисперидон може да доведе до екстрапирамидни симптоми при промяна на едно или и двете лечения (вижте точка 4.4).

Палиперидон
Едновременната употреба на перорален рисперидон с палиперидон не се препоръчва, тъй като палиперидон е активен метаболит на рисперидон и комбинацията от двете може да доведе до адитивна експозиция на активната антипсихотична фракция.

Фармакокинетично-свързани взаимодействия
Храната не повлиява абсорбцията на рисперидон.

Рисперидон се метаболизира основно чрез CYP2D6 и в по-малка степен чрез CYP3A4. Както рисперидон, така и неговият активен метаболит 9-хидрокси-рисперидон са субстрати на P-гликопротеин (P-gp). Вещества, които променят активността на CYP2D6, или вещества, които силно инхибират или индуцират CYP3A4 и/или P-gp активността, могат да повлияят върху фармакокинетиката на активнатаантипсихотична фракция на рисперидон.

Мощни инхибитори на CYP2D6
Едновременното приложение на рисперидон с мощни инхибитори на CYP2D6 може да увеличи плазмените концентрации на рисперидон, но в по-малка степен на активната антипсихотична фракция. По-високите дози мощен инхибитор на CYP2D6 могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон (напр. пароксетин, вижте по-долу). Очаква се, че други инхибитори на CYP2D6, като хинидин, могат да повлияят плазмените концентрации на рисперидон по подобен начин. Когато се започва или преустановява едновременният прием на пароксетин, хинидин или друг мощен инхибитор на CYP2D6, особено при високи дози, лекарят трябва да преоцени дозата на рисперидон.

CYP3A4 и/или P-gp инхибитори
Едновременното приложение на рисперидон с мощни инхибитори на CYP3A4 и/или P-gp може значително да повиши плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Когато се започва или преустановява едновременно приложение на итраконазол или друг мощен инхибитор на CYP3A4 и/или P-gp, лекарят трябва да преоцени дозата рисперидон.

CYP3A4 и/или P-gp индуктори
Едновременното приложение на рисперидон с мощен индуктор на CYP3A4 и/или P-gp може да намали плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Когато се започва или преустановява съпътстваща терапия с карбамазепин или с друг мощен индуктор на CYP3A4 и/или P-gp, лекарят трябва да преоцени дозата на рисперидон. Индукторите на CYP3A4 проявяват ефекта си отложено във времето и може да отнеме поне 2 седмици, за да се постигне максимален ефект след започването. Обратно, при преустановяване на лечението, може да отнеме поне 2 седмици за намаляване на индуцирането на CYP3A4.

Лекарствени продукти с висок потенциал за свързване с плазмените протеини

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Когато рисперидон се приема едновременно с лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с плазмените протеини, не е наблюдавано клинично значимо изместване на някой от лекарствените продукти от плазмените протеини.

Когато се използва едновременно приложение, трябва да се потърси информаия относно начина на биотрансформация и възможната нужда от адаптиране на дозата.

Педиатрична популация
Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни. Значението на резултатите от тези проучвания при педиатрични пациенти не е известно.
Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с рисперидон при деца и юноши не променя фармакокинетиката и ефикасността на рисперидон.

Примери
Примери за лекарства, които потенциално могат да взаимодействат и, за които е показано, че не взаимодействат с рисперидон са посочени по-долу:
Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на рисперидон
Антибактериални продукти
- Еритромицин, умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, не променя фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.
- Рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4 и индуктор на P-gp понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция.

Антихолинестерази
- Донепезил и галантамин, субстрати както на CYP2D6, така и на CYP3A4, не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидот и активната антипсихотична фракция.

Антиепилептици
- Карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4 и индуктор на P-gp, понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Сходни ефекти могат да бъдат наблюдавани например при фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробния CYP3A4 ензим, както и P-гликопротеина.
- Топирамат умерено понижава бионаличността на рисперидон, но не и тази на активната антипсихотична фракция. Поради това, това не се очаква това взаимодействие да е от клинична значимост.

Противогъбични средства
- Итраконазол, мощен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, при доза 200 mg/ дневно повишава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция с около 70% при дозиране на рисперидон от 2 до 8 mg/ дневно.
- Кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, при доза 200 mg/ дневно повишава плазмените концентрации на рисперидон и понижава плазмените концентрации на 9-хидрокси-рисперидон.

Антипсихотици
- Фенотиазините могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция.

Антивирусни средства
- Протеазни инхибитори: няма официални данни от проучване; въпреки това, тъй като ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2D6, ритонавир и стимулираните от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

ритонавир протеазни инхибитори потенциално могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

Бета-блокери

- Някои бета-блокери могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция.

Блокери на калциевите канали

- Верапамил, умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на P-gp, повишава плазмената концентрация на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.

Лекарствени продукти за стомашно-чревния тракт

- H2-рецепторни антагонисти: Циметидин и ранитидин, и двата слаби инхибитори на CYP2D6 и CYP3A4, повишавата бионаличността на рисперидон, но само в незначителна степен тази на активната антипсихотична фракция.

СИОЗС (SSRI) и трициклични антидепресанти

- Флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, повишава плазмената концентрация на рисперидон, но в по-малка степен на активната антипсихотична фракция.
- Пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, повишава плазмените концентрации на рисперидон, но при дози 20 mg/ дневно в по-малка степен тази на активната антипсихотична фракция. Въпреки това, високи дози пароксетин могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.
- Трицикличните антидепресанти могат да повишат плазмените концентрации на рисперидон, но не и тези на активната антипсихотична фракция. Амитриптилин не повлиява фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция.
- Сертралин, слаб инхибитор на CYP2D6, и флувоксамин, слаб инхибитор на CYP3A4, при дози до 100 mg/ дневно не се свързват с клинично значими промени в концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Въпреки това, дози сертралин или флувоксамин по-високи от 100 mg/ дневно могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

<u>Ефект на рисперидон върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти</u>

Антиепилептици

- Рисперидон не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на валпроат или топирамат.

Антипсихотици

- Арипипразол, субстрат на CYP2D6 и CYP3A4: Рисперидон таблетки или инжекции не повлияват фармакокинетиката на арипипразол и неговия активен метаболит дехидроорипипразол.

Дигиталисови гликозиди

- Рисперидон не показва клинично значим ефект върху фармокинетиката на дигоксин.

Литий

- Рисперидон не показва клинично значим ефект върху фармокинетиката на литий.

Едновременно приложение на рисперидон и фуроземид

- Вижте точка 4.4относно повишената смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция, които едновременно приемат фуроземид.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма достатъчно данни за употребата на рисперидон при бременни жени. Рисперидон не е показал тератогенност при проучванията при животни, но са наблюдавани други видове репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.
Новородените, които са изложени на антипсихотици (включително рисперидон) през третия триместър от бременността са подложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/ или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Съобщавани са възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Поради тази причина новородените трябва да бъдат внимателно проследявани.
Медориспер не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако е необходимо да бъде спрян по време на бременността, това не трябва да става изведнъж.

Кърмене
При проучвания с животни е установено, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се отделят в млякото. Установено е, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се отделя и в кърмата в малки количества. Няма налични данни за нежелани реакции при кърмачета. Следователно ползата от кърменето е по-голяма в сравнение с потенциалния риск за детето.

Фертилитет
Подобно на други лекарства, които антагонизират допаминовите D2 рецептори, Медориспер повишава нивата на пролактин. Хиперпролактинемията може да потисне гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH), което води до намаляване на секрекцията на гонадотропин от хипофизата. В резултат на това може да се инхибира репродуктивната функция чрез повлияване на стероидогенезата в половите жлези и при жени, и при мъже.
Не са наблюдавани ефекти от практическо значение при неклиничните проучвания.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Медориспер може да има минимален или умерен ефект върху способността за шофиране и за работа с машини поради потенциалния ефект върху нервната система и върху зрението (вж. точка 4.8). Следователно пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към лекарството.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (разпространение ≥ 10%) са: паркинсонизъм, седиране/ сънливост, главоболие и безсъние.
НЛР, които изглеждат дозозависими, включват паркинсонизъм и акатизия.

По-долу следват всички НЛР, за които се съобщава в клиничните проучвания и в постмаркетинговия период на рисперидон, групирани въз основа на категорията за честота, установена при клиничните проучвания на рисперидон. Прилагат се следните термини за честотата: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1000 до < 1/100), редки (≥ 1/10,000 до < 1/1000), много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Система орган клас	*Нежелана лекарствена реакция*					
	Честота					
	Много чести	*Чести*	*Нечести*	*Редки*	*Много редки*	*С неизвестна честота*
Инфекции и инфестации		пневмония, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, синузит, инфекция на уринарния тракт, инфекция на ухото, грип	инфекция на дихателните пътища, цистит, инфекция на окото, тонзилит, онихомикоза, локализиран целулит, вирусна инфекция, акародерматит	инфекция		
Нарушения на кръвта и лимфната система			неутропения, понижен брой на левкоцитите, тромбоцитопения, анемия, понижен хематокрит, повишен брой на еозинофилите	агранулоцитоза [c]		
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност	анафилактична реакция[c]		
Еднокринни нарушения		хиперпролакти-немия		нарушена секреция на антидиуретичен хормон, наличие на глюкоза в урината		
Нарушения на метаболизма и храненето		повишаване на теглото, повишен апетит, понижен апетит	захарен диабет [b], хипергликемия, полидипсия, понижено тегло, анорексия, повишени нива на холестерол в кръвта	водна интоксикация[c], хипогликемия, хиперинсулине-мия [c], повишени триглицериди в кръвта	диабетна кетоацидоза	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Психични нарушения	безсъние [d]	нарушения на съня, възбуда, депресия, тревожност	мания, състояние на обърканост, понижено либидо, нервност, кошмари	кататония, сомнамбулизъм, свързано със съня хранително разстройство, притъпен афект, аноргазмия		
Нарушения на нервната система	седиране/ сънливост, паркинсонизъм [d], главоболие	акатизия[d], дистония[d], замаяност, дискинезия[d], тремор	тардивна дискинезия, мозъчна исхемия, липса на отговор при стимулиране, загуба на съзнание, потиснато ниво на съзнание, гърчове[d], синкоп, психомоторна хиперактивност, нарушения на баланса, нарушена координация, постурален световъртеж, нарушено внимание, дисартрия, дисгеузия, хипоастения, парестезия	невролептичен малигнен синдром, мозъчно-съдово нарушение, диабетна кома, тремор на главата		
Нарушения на очите		замъглено зрение, конюнктивит	фотофобия, сухота в очите, повишена лакримация, очна хиперемия,	глаукома, нарушено движение на очите, въртене на очите, образуване на крусти по ръба на клепача, флопи ирис синдром (интраоперативен)[c]		
Нарушения на ухото и лабиринта			вертиго, тинитус, болка в ухото			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Сърдечни нарушения		тахикардия	предсърдно мъждене, атриовентрикуларен блок, нарушения на проводимостта, удължен QT интервал при електрокардиограма, брадикардия, абнормна електрокардиограма, палпитации	синусова аритмия		
Съдови нарушения		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване	белодробен емболизъм, венозна тромбоза		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея, фаринго-ларингеална болка, кашлица, епискаксис, запушване на носа	пневмония, аспирация, конгестия на дихателните пътища, хрипове, дисфония, респираторно нарушение	синдром на сънна апнея, хипервентилация		
Стомашно-чревни нарушения		болки в корема, коремен дискомфорт, повръщане, гадене, запек, диария, диспепсия, сухота в устата, зъбобол	фекална инконтиненция, фекалома, гастроентерит, дисфагия, газове	панкреатит, чревна обструкция, подуване на езика, хейлит	илеус	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, еритема	уртикария, пруритус, алопеция, хиперкератоза, екзема, суха кожа, обезцветяване на кожата, акне, себореен дерматит, кожно	лекарствен обрив, пърхот	ангиоедем	Синдром на Стивънс-Джонсън/ токсична епидермална некролиза[c]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

			нарушение, кожни лезии			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулни спазми, мускулно-скелетни болки, болки в гърба, артралгия	повишени нива на креатинин фосфокиназа в кръвта, нарушена стойка, скованост в ставите, оток на ставите, мускулна слабост, болка във врата	рабдомиолиза		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		инконтиненция на урина	полакиурия, задържане на урина, дизурия			
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				синдром на отнемане при новороденото[c]		
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			еректилна дисфункция, нарушена еякулация, аменорея, менструални нарушения[d], гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдата, дискомфорт в гърдата, влагалищно течение	приапизъм[c], забавена менструация, кръвонапълване на гърдите, уголемяване на гърдите, секреция от гърдите		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		едем[d], пирексия, болка в гърдите, астения, прималяване, болка	оток на лицето, студени тръпки, повишена телесна температура, нарушена походка, жажда, дискомфорт в гърдите, неразположение, необичано усещане, дискомфорт	хипотермия, понижена телесна температура, изстиване на крайниците, синдром на отнемане на лекарството, индурация[c]		
Хепатобилиарни нарушения			повишени трансаминази, повишена гамаглутамилтранс-фераза, повишени чернобдробни ензими	жълтеница		
Наранявания, отравяния и усложнения, свързани с интервенции		падане	болка при интервенция			

[a] Хиперпролактинемия в някои случаи води до гинекомастия, нарушения на менструацията, аменорея, ановулация, галакторея, нарушение на фертилитета, понижено либидо, еректилна дисфункция.

[b] При плацебо контролирани клинични проучвания захарен диабет е съобщаван при 0,18% от пациентите, лекувани с рисперидон, в сравнение с честота от 0,11% при плацебо групата. Общата честота на инцидентите от всички клинични изпитвания е 0,43% при всички пациенти, лекувани с рисперидон.

[c] Не е наблюдавано при клиничните проучвания с рисперидон, но е наблюдавано в постмаркетинговия период на рисперидон.

[d] Могат да се появят екстрапирамидни нарушения: **Паркинсонизъм** (обилна саливация, втвърдяване на скелетната мускулатура, паркинсонизъм, лигавене, ригидност като зъбчато колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулно напрежение, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка и абнормен рефлекс на глабелата, остатъчен паркинсонов тремор), **акатизия** (атакизия, неспокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), тремор, **дискинезия** (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония.

Дистонията включва дистония, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, контрактура на мускулите, блефароспазъм, окулогурия, парализа на езика, лицеви спазми,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ларингоспазъм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плеврототонус, спазъм на езика и челюстна скованост. Трябва да се отбележи, че са включени широк спектър от симптоми, но не е необходимо те да имат екстрапирамиден проезход. **Безсънието** включва: начално безсъние, средно безсъние. **Конвулсиите** включват: гранд мал конвулсии. **Менструалните нарушения** включват нередовна менструация, олигоменория. **Едемът** включва: общ оток, периферен оток, хлътнал оток.

Нежелани реакции, наблюдавани при палиперидон
Палиперидон е активният метаболит на рисперидон, поради което профилите на нежелани реакции на тези съединения (включително перорални и инжекционни форми) са свързани. В допълнение към горепосочените нежелани реакции, следните нежелани реакции са наблюдавани при приложение на продукти, съдържащи палиперидон и могат да бъдат очаквани и при Медориспер.

Сърдечни нарушения: синдром на постурална ортостатична тахикардия.

Ефекти на класа
Както и с всички други антипсихотици, в много редки случаи в постмаркетинговия период се съобщава за удължаване на QT-интервала след прием на рисперидон. Други сърдечни ефекти от този клас, за които се съобщава при антипсихотиците, които удължават QT-интервала, включват камерна аритмия, внезапна смърт, сърдечен арест и Torsades de Pointes.

Венозен тромбемболизъм
При употреба на антипсихотици са съобщавани случаи на венозен тромбемболизъм, включително случаи на белодробен емболизъм и случаи на дълбока венозна тромбоза (неизвестна честота).

Покачване на тегло
При сравнение на групи възрастни пациенти с шизофрения, отговарящи на критерия за покачване на тегло ≥ 7% от телесното тегло, третирани съответно с рисперидон и с плацебо в сборни 6- до 8-седмични плацебо контролирани клинични проучвания, се установява статистически значимо по-голямо покачване на тегло при групата с рисперидон (18%), в сравнение с групата с плацебо (9%). При събирателни плацебо контролирани 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остра мания процентът на повишаване на теглото с ≥ 7% в края на изследването е сравнимо при двете групи – рисперидон (2,5%) и плацебо (2,4%), и е малко по-висок при контролната група (3,5%).

В популация на деца и юноши с поведенчески и други разстройства с деструктивно поведение, при дългосрочни проучвания теглото се увеличава средно със 7,3 kg след 12 месеца лечение. Очакваното покачване на тегло за здравите деца на възраст от 5 до 12 години е 3 до 5 kg годишно. От 12 до 16 години това покачване на тегло от 3 до 5 kg годишно се поддържа при момичетата, докато момчетата наддават приблизително 5 kg годишно.

Допълнителна информация за специални групи пациенти
Нежеланите лекарствени реакции при пациенти в старческа възраст с деменция или при деца, за които се съобщава по-често, отколкото при възрастни пациенти, са описани по-долу:

Пациенти в старческа възраст с деменция
При клинични проучвания с пациенти в старческа възраст с деменция като НЛР са съобщени преходни исхемични пристъпи и мозъчносъдови инциденти с честота съответно от 1,4% и 1,5%. В допълнение, следните НЛР са съобщени с честота ≥ 5% при пациенти в старческа възраст с деменция (те се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при другите възрастни пациенти): инфекции на пикочните пътища, периферни отоци, летаргия и кашлица.

Педиатрична популация

Най-общо видът на нежеланите реакции при деца се очаква да бъде сходен с този наблюдаван при възрастни.
Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции с честота ≥ 5% при деца и юноши (на възраст от 5 до 17 години), които се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при клинични изследвания при възрастни: сънливост/седация, умора, главоболие, повишен апетит, повръщане, инфекции на горните дихателни пътища, назална конгестия, коремна болка, замаяност, кашлица, температура, тремор, диария и енурезис.

Ефектите на дългосрочно лечение с рисперидон върху половото съзряване и височината не са проучени адекватно (вижте точка 4.4, подточка «Педиатрична популация»).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване.
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Най-общо, симптомите и признаците са тези, които са резултат от по-силно изразяване на известните фармакологични ефекти на рисперидон. Те включват сънливост и седация, тахикардия и хипотония, и екстрапирамидни симптоми. При предозиране се съобщава за удължаване на QT-интервала и за гърчове. За Torsade de Points се съобщава във връзка с комбинирано предозиране на рисперидон и пароксетин.

В случай на остро предозиране, трябва да се вземе предвид възможността да са включени много лекарства.

Лечение
Осигурете и поддържайте проходими дихателните пътища, за да може да има адекватна оксигенация и вентилация. Трябва да се обсъди даването на активен въглен заедно със слабителни средства само когато лекарството е прието преди по-малко от един час. Трябва да се започне незабавно мониториране на сърдечно-съдовата система и това трябва да включва продължително мониториране на електрокардиограмата, за да се уловят възможните аритмии.

За Медориспер няма специфичен антидот. Поради това трябва да се постановят съответни поддържащи мерки. Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да бъдат лекувани със съответни мерки като венозно вливане на течности и/или на симпатикомиметици. В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика трябва да се дадат антихолинергични средства. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици, АТС код: N05AX08

Механизъм на действие

Рисперидон е селективен моноаминергичен антагонист с уникални свойства. Той има висок афинитет към серотонинергичните 5-HT2 и допаминергичните D2 рецептори. Рисперидон се свързва и с алфа$_1$-адренергичните рецептори, и с по-нисък афинитет към H_1-хистаминергичните и алфа $_2$-адренергичните рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Въпреки че рисперидон е мощен D_2 антагонист, за което се счита, че подобрява позитивните симптоми при шизофрения, той води до по-слабо подтискане на двигателната активност и по-слаба каталепсия, отколкото класическите антипсихотици. Балансираният централен серотонинов и допаминов антагонизъм може да намалят вероятността за поява на екстрапирамидни нежелани реакции и да разширят терапевтичното действие за повлияване на негативните и афективните симптоми на шизофренията.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност

Шизофрения

Ефективността на рисперидон при краткосрочно лечение на шизофрения е установена в четири изследвания, с продължителност от 4 до 8 седмици, при които са включени 2 500 пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения, определени в DSM-IV. В едно 6-седмично, плацебо контролирано клинично проучване, което включва коригиране на дозата на рисперидон до 10 mg на ден, разделена на 2 приема дневно, рисперидон е с по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на общия сбор от кратката психиатрична скала за оценка [BPRS]. В едно 8-седмично, плацебо контролирано клинично проучване с четири фиксирани дози рисперидон (2, 6, 10, и 16 mg дневно, дадени два пъти дневно), всичките 4 групи на рисперидон са с по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на общия сбор по скалата за позитивни и негативни симптоми [PANSS]. В едно 8-седмично клинично проучване за сравняване на дозите, включващо 5 фиксирани дози рисперидон (1, 4, 8, 12, и 16 mg дневно, дадени два пъти дневно), групите на рисперидон в доза 4, 8, и 16 mg дневно имат по-добър ефект в сравнение с групата на рисперидон в доза 1 mg по отношение на общия сбор по PANSS. В едно 4-седмично, плацебо контролирано клинично проучване за сравняване на дозите рисперидон (4 и 8 mg дневно, дадени веднъж дневно) и двете групи на рисперидон имат по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на няколко от резултатите по PANSS и измерването на отговора (> 20% намаление на общия сбор по PANSS). В едно по-дългосрочно клинично проучване с възрастни амбулаторни пациенти, които отговарят на критерии за шизофрения па DSM-IV и които при приложение на антипсихотична терапия са клинически стабилни поне за 4 седмици, са рандомизирани към група, получаваща рисперидон от 2 до 8 mg на ден, или към група с халоперидол, за 1 до 2 години, за да бъдат наблюдавани за поява на рецидив. Пациентите, които получават рисперидон, имат значително по-дълъг период от време до рецидив в сравнение с групата на пациентите на лечение с халоперидол.

Манийни епизоди при биполярни разстройства

Ефикасността на монотерапията с рисперидон при непосредствено лечение на манийните епизоди, свързани с биполярно разстройство I, са демонстрирани в три двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания на монотерапията при приблизително 820 пациенти, които имат биполярно разстройство I въз основа на критериите на DSM-IV. При три от проучванията рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно (начална дозировка 3 mg в две проучвания и 2 mg в едно проучване) има значително по-добър ефект в сравнение с плацебо при предварително определения първичен краен срок, т.е. промяната на общия сбор от оценъчната скала за мания на Young [YMRS] от изходното ниво до третата седмица. Вторичните резултати за ефикасност са обикновено в съответствие с първичния резултат. Процентът от пациентите, които имат намаление ≥□50% на общия сбор от YMRS от изходното ниво до 3-тата седмица, е значително по-висок с рисперидон, отколкото с плацебо. Едно от трите изследвания включва група за лечение с халоперидол и 9-седмична двойно-сляпа фаза на поддържащо лечение. Ефикасността се поддържа по време на целия 9-седмичен период на поддържащо лечение. Промяната на общия сбор от YMRS от изходното ниво показа продължително подобрение и е сравнима за рисперидон и халоперидол на 12-та седмица.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ефективността на рисперидон в допълнение към стабилизаторите на настроението при лечението на острата мания е показана в едно от двете 3-седмични двойно-слепи проучвания при приблизително 300 пациенти, които отговарят на критериите на DSM-IV за биполярно разстройство I. В едно 3-седмично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно, като се започва с 2 mg дневно, даден в допълнение към литий или валпроат, е с по-добър ефект от лития или валпроата, дадени без рисперидон, при предварително определената първична крайна точка, т.е. промяната на общия сбор от YMRS от изходното ниво до 3-та седмица. При второ 3-седмично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно с начална доза от 2 mg дневно даден заедно с литий, валпроат или карбамазепин, не е по-добър от литий, валпроат или карбамазепин, дадени без рисперидон, при намаляване на резултата от YMRS. Едно възможно обяснение за неуспеха на това изследване е индукцията на клирънса на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон от карбамазепин, което води до по-ниски от терапевтичните нива на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон. При изключване на групата на карбамазепин от post-hoc анализа рисперидон, комбиниран с литий или валпроат, има по-добър ефект от литий или валпроат, дадени без рисперидон, за намаление на общия сбор от YMRS.

Персистираща агресия при деменция
Ефикасността на рисперидон при лечение на поведенчески и психотични симптоми при деменция (BPSD), които включват нарушения в поведението като агресивност, възбуда, психоза, активност и афективни нарушения, е демонстрирана при 3 двойно-слепи, плацебо контролирани 12-седмични проучвания на 1 150 пациенти в старческа възраст с деменция. Едното изследване включва фиксирани дози рисперидон от 0,5; 1, и 2 mg дневно. Двете проучвания с гъвкави дози включват рисперидон в обхват от 0,5 до 4 mg дневно и съответно от 0,5 до 2 mg дневно. Рисперидон показва статистически значима и клинично важна ефективност при лечението на агресия и по-малък ефект при лечението на възбудата и тревогата при пациенти в старческа възраст с деменция (според оценката за патология на поведението в оценъчната скала за болестта на Алцхаймер [BEHAVE-AD] и в скалата на Cohen-Mansfield за възбуда [CMAI]). Ефектът от лечението с рисперидон е независим от резултата от изследването на мини-изследването на психичен статус (MMSE) (и следователно от тежестта на деменцията); от седативните свойства на рисперидон; от наличието или липсата на психоза; от вида на деменцията – на Алцхаймер, съдова или смесена. (вж. точка 4.4)

Педиатрична популация
Поведенчески разстройства
Ефикасността на рисперидон при деструктивно поведение е демонстрирана при две двойно-слепи плацебо контролирани проучвания при приблизително 240 пациенти на възраст от 5 до 12 години с диагноза според DSM-IV разстройства, с деструктивно поведение (РДП) и гранична интелектуална функция или леко, или умерено умствено изоставане/затруднения при ученето. При двете проучвания рисперидон в доза 0,02 до 0,06 mg/кг/ден показва значително по-добър ефект в сравнение с плацебо при предварително определена първична крайна точка, т.е. промяната от изходното ниво до 6-та седмица на резултатите от под скалата за Проблемното поведение от Формуляра за класиране на детското поведение на Nisonger (N-CBRF).

5.2 Фармакокинетични свойства

Рисперидон се метаболизира до 9-хидрокси-рисперидон, който има подобна фарамакологична активност като рисперидон *(Вж. Биотрансформация и елиминиране).*

Абсорбция
Рисперидон се абсорбира напълно след перорален прием, като достига пикова плазмена концентрация за 1 до 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на рисперидон е 70% (CV=25%). Относителната перорална бионаличност на рисперидон от таблетката е 94% (CV=10%) в сравнение с разтвора. Абсорбцията не се повлиява от храна и затова рисперидон може да се дава със или без храна. Равновесните стойности за рисперидон се достигат за 1 ден при повечето пациенти.

Равновесните стойности на 9-хидрокси-рисперидон се достигат за 4-5 дни от началото на дозирането.

Разпределение
Рисперидон бързо се разпределя в организма. Обемът на разпределение е 1-2 l/kg. В плазмата рисперидон се свързва с албумин и с алфа1-кисел гликопротеин. Свързването на рисперидон с плазмените протеини е 90%, а това на 9-хидрокси-рисперидон е 77%.

Биотрансформация и елиминиране
Рисперидон се метаболизира от CYP 2D6 до 9-хидрокси-рисперидон, който има подобна фармакологична активност както рисперидон. Рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон образуват активната антипсихотична фракция. CYP 2D6 е обект на генетичен полиморфизъм. Екстензивните метаболизатори CYP 2D6 бързо превръщат рисперидона в 9-хидрокси-рисперидон, докато слабите метаболизатори CYP 2D6 го превръщат много по-бавно. Въпреки че екстензивните метаболизатори имат по-ниска концентрация на рисперидон и по-висока концентрация на 9-хидрокси-рисперидон от слабите метаболизатори, фармакокинетиката на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон в комбинация (т.е. активната антипсихотична фракция) след единична и многократна дозировка е сходна при екстензивните и слабите метаболизатори на CYP 2D6.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилирането. Изследвания *in vitro* на човешките чернодробни микрозоми показват, че рисперидон в клинично значима концентрация не инхибира значително метаболизма на лекарствата, които се метаболизират от цитохром P450 изоензимите, включително CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Една седмица след като е дадена, 70% от дозата се екскретира с урината и 14% с фекалиите. В урината рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон представляват 35-45% от дозата. Останалото са неактивни метаболити. След перорален прием при психотични пациенти рисперидон се елиминира с полуживот от около 3 часа. Елиминационният полуживот на 9-хидрокси-рисперидон и на активната антипсихотична фракция е 24 часа.

Линейност/ нелинейност
Плазмената концентрация на риперидон е пропорционална на дозата в терапевтичния обхват на дозата.

Пациенти в старческа възраст, с чернодробно и бъбречно увреждане
Едно фармакокинетично проучване на еднократна перорална доза рисперидон показва средно 43% по-висока активна плазмена концентрация на антипсихотичната фракция, 38% по-дълъг полуживот намален клирънс на активната антипсихотична фракция с 30% при пациентите в старческа възраст.
При възрастни с умерено бъбречно увреждане клирънсът на активната фракция е бил ~48% от клирънса в сравнение с млади здрави възрастни. При възрастни с тежко бъбречно увреждане клирънсът на активната фракция е бил ~31% от клирънса при млади здрави възрастни. Полуживотът на активната фракция е бил 16,7 часа при млади възрастни, 24,9 часа при възрастни с умерено бъбречно увреждане (~1,5 пъти по-дълъг в сравнение с млади възрастни) и 28,8 часа при тези с тежко бъбречно увреждане (или ~1,7 пъти по-дълъг в сравнение с млади възрастни). Плазмената концентрация на рисперидон е нормална при пациенти с ченодробна недостатъчност, но средната свободна фракция на рисперидон в плазмата се повишава с около 37,1%.
Пероралният клирънс и елиминационният полуживот на рисперидон и на активната фракция при възрастни с умерено и тежко чернодробно увреждане не се различават значително от тези параметри при млади здрави възрастни.

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на рисперидон, на 9-хидрокси-рисперидон и на неактивната антипсихотична фракция при децата са подобни на тези при възрастните.

Пол, раса и тютюнопушене
Един фармакокинетичен анализ на пациентите не показа очевидно повлияване на фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция от пола, расата или навиците за тютюнопушене.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на (суб)хроничната токсичност, при които дозирането започва при полово незрели плъхове и кучета, зависими от дозата ефекти, са налице в мъжкия и женския генитален тракт и в гръдните жлези. Тези ефекти са свързани с повишените серумни нива на пролактин, които са резултат от блокиращата активност на рисперидон спрямо допаминовите D2-рецептори. Освен това проучванията с тъканни култури показват, че растежът на клетките на рака на гърдата при човека вероятно е стимулиран от пролактин. Рисперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания с рисперидон на репродукцията на зайци са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху навиците за съвкупление на родителите, теглото при раждане и преживяемостта на потомството. При плъхове интраутеринната експозиция на рисперидон се свързва с когнитивни дефицити в напреднала възраст. Други антагонисти на допамин, когато се дават на бременни животни, оказват отрицателен ефект върху ученето и двигателното развитите на поколението. При едно проучване за токсичност при млади плъхове е наблюдавана повишена смъртност при малките и забавяне на физическото им развитие. При 40-седмично проучване при млади кучета половото съзряване е било забавено. Въз основа на AUC растежът на дългите кости не е бил засегнат при кучета при приложение на 3,6 пъти по-висока от максималната доза при хора (1,5 mg/ дневно); докато ефекти върху дългите кости и половото съзряване са наблюдавани при приложение на 15 пъти по-висока от максималната доза при хора.

В серия от изследвания рисперидон не показва генотоксичност. При перорални проучвания на канцерогенността на рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличение на аденомите на хипофизата (при мишки), на аденомите на ендокринния панкреас (при плъхове) и на аденомите на гръдните жлези (и при двата вида). Тези тумори могат да бъдат свързани с удължения антагонизъм към допаминовите D2-рецептори и с хиперпролактинемията. Значението на тези находки на тумори при гризачи по отношение на риска при хора е неизвестно. *In vitro* и *in vivo* моделите с животни показват, че високите дози рисперидон могат да предизвикат удължаване на QT-интервала, което теоретично се свързва с повишения риск от Torsade de Pointes при пациентите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ
6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Натриев лаурил сулфат
Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие
Хипромелоза. Титанов диоксид (E171). Пропиленгликол. Талк.

Допълнителни помощни вещества:
Медориспер 1 mg: опадрай бяло: титанов диоксид (E171)
Медориспер 2 mg: опадрай оранжево: оранжево жълто (E110)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки (PVC/PE/PVDC алуминий).
Медориспер 1 mg: 6, 20, 30 таблетки в картонена кутия
Медориспер 2 mg: 20, 30 таблетки в картонена кутия

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Astronafton & Constantinoupoleos, 3505-Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Медориспер 1 mg: Рег. №: 20070088
Медориспер 2 mg: Рег. №: 20070089

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 септември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 27 юни 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2026