

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
№ 20210003/07
Разрешение № BG/4474p-58710-11
14-04-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сперидан 37,5 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Speridan 37.5 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection

Сперидан 50 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Speridan 50 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон съдържа 37,5 mg рisperидон (risperidone).

1 флакон съдържа 50 mg рisperидон (risperidone).

1 ml реконституирана суспензия съдържа 18,75 mg рisperидон (risperidone).

1 ml реконституирана суспензия съдържа 25 mg рisperидон (risperidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Флакон с прах:

Бял до почти бял свободно падащ прах.

Предварително напълнена спринцовка с разтворител за реконституиране:

Бистър, безцветен воден разтвор, без наличие на чужди частици.

След реконституиране:

Еднородна млечна суспензия без агрегати и/или чужди тела.

Осмоалалитет: 240-300 mOsm/kg

pH: 7,0 ± 0,5

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни Сперидан е показан за поддържащо лечение на шизофрения, при пациенти понастоящем стабилизирани с перорални антипсихотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни



Начална доза:

За повечето пациенти препоръчителната доза е 25 mg интрамускулно на всеки две седмици. За пациентите, приемали фиксирана доза на перорален рисперидон в продължение на две или повече седмици, трябва да се има предвид следната промяна на схемата: пациенти, лекувани с доза перорален рисперидон от 4 mg или по-ниска, трябва да приемат 25 mg Сперидан, докато при пациенти, лекувани с високи перорални дози, трябва да се има предвид по-висока доза от 37,5 mg Сперидан.

Когато пациентите понастоящем не приемат перорален рисперидон, трябва да се обмисли предварително прилагане на перорална доза, когато се избира интрамускулна начална доза. Препоръчителната начална доза е 25 mg Сперидан на всеки две седмици. При пациенти, употребяващи по-високи дози перорален антипсихотик, трябва да се обмисли по-висока доза от 37,5 mg Сперидан.

Трябва да се осигури достатъчно антипсихотично покритие през три седмичния lag период след първото интрамускулно инжектиране на Сперидан или с перорален рисперидон или с предишният антипсихотик (вж. точка 5.2)

Сперидан не трябва да се употребява при остри екзацербации на шизофрения без осигурено достатъчно антипсихотично покритие с перорален рисперидон или предишният антипсихотик през последния три седмичен lag период след първото интрамускулно инжектиране на Сперидан.

Поддържаща доза:

За повечето пациенти препоръчителната доза е 25 mg интрамускулно на всеки две седмици. Някои пациенти може да имат полза от по-високи дози от 37,5 mg или 50 mg. Коригирането на дозата във възходяща посока не трябва да се извършва по-често от веднъж на всеки 4 седмици. Ефектът от това коригиране не трябва да се очаква по-рано от 3 седмици след първото инжектиране на по-високата доза. При клинични проучвания не се наблюдава допълнителна полза от 75 mg. Не се препоръчва приложение на дози, по-високи от 50 mg на всеки две седмици.

Старческа възраст

Адаптиране на дозата не е необходимо. Препоръчителната доза е 25 mg интрамускулно на всеки две седмици. Когато пациентите до този момент не са приемали никога перорален рисперидон, препоръчителната доза е 25 mg Сперидан на всеки две седмици. За пациенти, приемали фиксирана доза на перорален рисперидон в продължение на две или повече седмици, трябва да се има предвид следната промяна на схемата: пациенти, лекувани с доза перорален рисперидон от 4 mg или по-ниска, трябва да получат 25 mg Сперидан, докато за пациенти лекувани с по-високи перорални дози трябва да се има предвид по-висока доза от 37,5 mg Сперидан.

Трябва да се осигури достатъчно антипсихотично покритие през три седмичния lag период след поставяне на първата инжекция Сперидан (вж. точка 5.2). Клиничните данни за рисперидон при пациенти в старческа възраст са ограничени. Сперидан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Сперидан не е изследван при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане.

Ако пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане се нуждаят от лечение със Сперидан, през първата седмица се препоръчва начална доза от 0,5 mg перорален рисперидон два пъти дневно. През втората седмица може да се назначи 1 mg два пъти дневно или 2 mg веднъж дневно. Ако



общата перорална дневна доза от поне 2 mg дневно се понася добре, може да се прилага инжекционно доза от 25 mg Сперидан на всеки 2 седмици.

Трябва да се осигури достатъчно антипсихотично покритие през три седмичния lag период след поставяне на първата инжекция Сперидан (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Сперидан при деца под 18-годишна възраст не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Сперидан трябва да се прилага на всеки две седмици чрез дълбоко интрамускулно инжектиране в седалищния или делтоидния мускул, като се използва съответната обезопасена игла. За приложение в делтоидния мускул се използва иглата с дължина 1 инч, като при инжектирането трябва да се редуват двете рамена. При глутеално приложение се използва иглата с дължина 2 инча, като при инжектирането трябва да се редуват двата седалищни мускула. Да не се прилага интравенозно (вж. точка 4.4 и точка 6.6).

Относно инструкциите за реконституирането на лекарствения продукт преди приложение, вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За пациенти, които до сега не са лекувани с рисперидон, се препоръчва да се определи поносимостта им към перорален рисперидон, преди да започне лечение със Сперидан (вж. точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст с деменция

Сперидан не е изследван при пациенти в старческа възраст с деменция, следователно той не се препоръчва за приложение при тази група пациенти. Сперидан не е лицензиран за лечението на поведенчески нарушения, вследствие на деменция.

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

В метаанализ на 17 контролирани проучвания, проведени с атипични антипсихотици, включително и с рисперидон перорално се наблюдава увеличаване на смъртността при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с атипични антипсихотици, в сравнение с плацебо. В плацебо-контролирани проучвания в тази популация пациенти, лекувани перорално с рисперидон, честотата на смъртността е 4% при лекувани с рисперидон пациенти, в сравнение с 3,1% при пациенти на плацебо. Съотношението на риска (95% точен доверителен интервал) е 1,21 (0,7; 2,1). Средната възраст (в диапазон) на пациентите с летален изход е 86 години (между 67-100). Данните от две големи обсервационни проучвания показват, че при пациенти в старческа възраст с деменция, които са лекувани с конвенционални антипсихотици рискът от смърт също е слабо повишен в сравнение с тези, които не са лекувани. Няма достатъчно данни, за да се направи



прецизна оценка за точната степен на риска и причината за повишения риск не е известна. Не е ясно до каква степен данните за повишена смъртност в обсервационните проучвания се дължат на антипсихотика или на някоя характеристика (и) на пациентите.

Едновременна употреба с фуросемид

При плацебо-контролирани клинични проучвания с рисперидон, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани едновременно с фуросемид 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 фуросемид (4,1%; средна възраст 80 години, между 67-90). Увеличената смъртност при пациенти, лекувани с фуросемид и рисперидон, е наблюдавана при две от общо четири клинични проучвания. Едновременното приложение на рисперидон с други диуретици (главно тиазидни диуретици, прилагани в ниски дози) не се свързва с подобни заключения.

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 пред вид ползите и рисковете от такава комбинация или съпътстващо лечение с други силни диуретици, преди да се вземе решение за нейното прилагане. Няма увеличена смъртност при пациентите, които приемат други диуретици като съпътстващо лечение заедно с рисперидон. Независимо от лечението, дехидратацията е рисков фактор за смъртност и трябва внимателно да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

Мозъчно-съдови нежелани събития (МСНС)

В рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания сред популацията с деменция е наблюдаван приблизително 3-пъти по-висок риск от мозъчно-съдови нежелани събития с някои атипични антипсихотици. Обобщените данни от шест плацебо контролирани проучвания с рисперидон, главно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с деменция показват, че МСНС (сериозни и не-сериозни, комбинирани) се наблюдават при 3,3% (33/1 009) от пациентите, лекувани с рисперидон, и при 1,2% (8/712) от пациентите, приемащи плацебо. Съотношението на риска (95% точен доверителен интервал) е 2,96 (1,34; 7,50). Механизмът за този повишен риск не е известен. Повишен риск не е изключен за други антипсихотици или други популации пациенти. Сперидан трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Ортостатична хипотония

Поради алфа-блокиращото действие на рисперидон е възможна появата на (ортостатична) хипотония, особено в началото на лечението. В постмаркетинговия период, при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение е наблюдавана клинично значима хипотония. Рисперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, за които се знае, че имат сърдечно-съдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, нарушения на проводимостта, дехидратация, хиповолемия, или мозъчно-съдова болест). Съотношението полза/риска от по-нататъшно лечение със Сперидан трябва да се оцени, ако клинично значимата ортостатична хипотония продължава.

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

Събития на левкопения, неутропения и агранулоцитоза са съобщавани с антипсихотични средства, включително рисперидон. По време на пост-маркетинговото наблюдение се съобщава много рядко за поява на агранулоцитоза (<1/10 000 пациенти).



Пациентите с анамнеза за клинично значим нисък брой на левкоцитите или за лекарствено-предизвикана левкопения/неутропения, трябва да бъдат наблюдавани през първите няколко месеца от лечението и лечението със Сперидан трябва да се преустанови при първите признаци на клинично значимо спадане на левкоцитите, при липса на други фактори, като причина.

Пациенти с клинично значима неутропения, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за треска или други симптоми или признаци на инфекция и при появата на тези признаци и симптоми да се лекуват своевременно. При пациенти с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1 \times 10^9/l$) лечението със Сперидан трябва да се преустанови и да се проследяват левкоцитите им до пълното им възстановяване.

Тардивна дискинезия/Екстрапирамидни симптоми (КД/ЕПС)

Лекарствените продукти със свойства на допаминови антагонисти, са свързани с индуцирането на тардивна дискинезия, която се характеризира с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Появата на екстрапирамидни симптоми е рисков фактор за тардивна дискинезия. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли спирането на всички антипсихотици.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно психостимуланти (напр. метилфенидат) и рисперидон, тъй като могат да възникнат екстрапирамидни симптоми при адаптиране на дозата на едното или двете лекарства (вж. точка 4.5). Препоръчва се постепенно прекратяване на лечението със стимуланта.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

След прием на антипсихотици се съобщава за възникване на невролептичен малигнен синдром, който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на вегетативната нервна система, променено съзнание и повишени стойности на серумната креатинфосфокиназа. Допълнителни признаци могат да бъдат миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. При това събитие, всички антипсихотици, включително Сперидан, трябва да бъдат преустановени.

Паркинсонова болест и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва да преценят рисковете спрямо ползата, когато предписват антипсихотици, включително Сперидан, 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 екстрапирамидните симптоми може да включва обърканост, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания.

Реакции на свръхчувствителност

Въпреки че преди началото на лечението със Сперидан трябва да се установи поносимостта към пероралния рисперидон, от постмаркетинговия опит в редки случаи се съобщава за анафилактични реакции при пациенти, които по-рано са понасяли перорален рисперидон (вж. точки 4.2 и 4.8).

Ако възникнат реакции на свръхчувствителност трябва да се прекрати употребата на Сперидан, да се приложат общоподдържащи, подходящи клинични мерки и пациентът трябва да се наблюдава, докато признаците и симптомите отзвучат (вж. точки 4.3 и 4.8).



Хипергликемия и захарен диабет

По време на лечение със Сперидан се съобщава за хипергликемия, захарен диабет и обостряне на съществуващ отпреди диабет. В някои случаи е наблюдавано предшествашо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Много рядко те са свързани с поява на кетоацидоза и рядко с диабетна кома. Съгласно използваните ръководства за лечение с антипсихотици се препоръчва подходящо клинично мониториране. Пациентите, лекувани с който и да е атипичен антипсихотик, включително Сперидан, трябва да се наблюдават за симптоми на хипергликемия (например полидипсия, полиурия, полифагия и слабост); пациентите със захарен диабет трябва да се наблюдават редовно за влошаване на глюкозния контрол.

Покачване на теглото

При употребата на Сперидан се съобщава за значително наддаване на тегло. Теглото трябва редовно да се измерва.

Хиперпролактинемия

Хиперпролактинемията е често срещана нежелана реакция от лечението със Сперидан. При пациенти с данни за нежелани реакции, възможно свързани с пролактин (например, гинекомастия, менструални нарушения, ановулация, нарушение на фертилитета, намалено либидо, еректилна дисфункция, галакторея) се препоръчва определяне на плазменото ниво на пролактина.

Проучвания с тъканни култури показват, че растежът на клетки при тумор на гърдата при човека може да се стимулира от пролактин. Въпреки, че досега в клинични и епидемиологични проучвания не е доказана точна връзка с приложението на антипсихотици, при пациенти със съответната анамнеза се препоръчва повишено внимание. Сперидан трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с предшестваша хиперпролактинемия и при пациенти с вероятност за наличие на пролактин-зависими тумори.

Удължаване на QT интервала

В постмаркетинговия период много рядко се съобщава за удължаване на QT интервала. Както и с другите антипсихотици, се изисква се повишено внимание, когато rispидон 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 аритмогенни ефекти, както и при едновременната употреба на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала.

Гърчове

Сперидан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално могат да намалят гърчовия праг.

Приапизъм

По време на лечението със Сперидан може да възникне приапизъм поради неговите алфа-адренергични блокиращи ефекти.



Регулиране на телесната температура

На антипсихотиците се дължи нарушената способност на организма да понижава телесната температура. Препоръчва се предприемане на подходящи мерки, когато Сперидан се предписва на пациенти, които ще бъдат изложени на условия, които могат да допринесат за повишаване на телесната температура, например усилено физическо натоварване, излагане на голяма горещина, получаване на съпътстващо лечение с антихолинергична активност, или са подложени на дехидратиране.

Венозен тромбоемболизъм (VTE)

Съобщавани са случаи на венозен тромбоемболизъм (VTE) при употребата на антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите лекувани с антипсихотици често са с придружаващи рискови фактори за VTE е необходимо всички възможни рискови фактори за VTE да бъдат определени преди началото на терапията със Сперидан и да се предприемат превантивни мерки.

Интраоперативен Флопи ирис синдром (Floppy Iris Syndrome)

По време на операция на катаракта при пациенти, лекувани с алфа1а-адренергични антагонисти, включително рисперидон е наблюдаван интраоперативен Floppy Iris Syndrome (IFIS) (вж. точка 4.8).

IFIS може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията. Преди операцията очният хирург трябва да е наясно за предишна или настояща употреба на алфа 1а-адренергични антагонисти. Потенциалната полза от прекратяването на алфа 1 блокиращата терапията преди операция на катаракта не е установена и трябва да бъде преценена спрямо риска от спиране на терапията с антипсихотици.

Антиеметичен ефект

В предклинични проучвания с рисперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. При наличието на този ефект при хора е възможно замаскиране на признаците и симптомите на предозиране с определени лекарства или на заболявания, като чревна обструкция, синдром на Reye и мозъчен тумор.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Въпреки, че пероралният рисперидон е проучен, Сперидан не е изследван при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност. Сперидан трябва да се прилага с повишено внимание при тази група пациенти (вж. точка 4.2).

Приложение

Трябва да се внимава Сперидан да не се инжектира случайно в кръвоносен съд.

Помощни вещества

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



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействията на рисперидон суспензия с удължено освобождаване при едновременно приложение с други лекарства не са систематично оценявани. Данните за лекарственото взаимодействие, предоставени в този раздел, се основават на проучвания с перорален рисперидон.

Фармакодинамични взаимодействия

Лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала

Както при другите антипсихотици се препоръчва повишено внимание при предписването на рисперидон с други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала, като антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол), трициклически антидепресанти (напр. амитриптилин), тетрациклически антидепресант (напр. мапротилин) и с лекарства които причиняват електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), брадикардия или такива които инхибират чернодробния метаболизъм на рисперидон. Този списък е примерен, а не изчерпателен.

Централно действащи лекарства и алкохол

Рисперидон трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други централно-действащи вещества, особено включващи алкохол, опиати, антихистамини и бензодиазепини поради повишеният риск от седиране.

Леводопа и допаминови антагонисти

Сперидан 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, за всяко лечение трябва да се изпише най-ниската ефективна доза.

Лекарства с хипотензивно действие

Клинично значима хипотония се наблюдава постмаркетингово 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 едното или на двете лечения (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Рисперидон се метаболизира главно чрез CYP2D6 и в по-малка степен чрез CYP3A4. И рисперидон и неговият активен метаболит 9-хидрокси-рисперидон са субстрати на Р-гликопротеина (Р-gp). Вещества, които променят активността на CYP2D6, или вещества, силно инхибиращи или индуциращи активността на CYP3A4 и/или Р-gp, могат да повлияят на фармакокинетиката на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

Силни инхибитори на CYP2D6

Едновременното приложение на Сперидан с мощен инхибитор на CYP2D6 може да увеличи плазмените концентрации на рисперидон, но по-малко, отколкото на активната антипсихотична



фракция. По-високи дози от мощния CYP2D6 инхибитор могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон (напр. пароксетин, вижте по-долу). Очаква се, че други CYP2D6 инхибитори, като хинидин, могат да повлияят на плазмените концентрации на рисперидон по подобен начин. Когато едновременно се започне или прекрати прием на пароксетин, хинидин или друг мощен CYP2D6 инхибитор, особено при по-високи дози, лекарят трябва да преоцени дозировката на Сперидан.

CYP3A4 и /или P-гр инхибитори

Едновременното приложение на Сперидан с мощен CYP3A4 и/или P-гр инхибитор може значително да повиши плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Когато едновременно се започне или прекрати прием на итраконазол или друг мощен CYP3A4 и/или P-гр инхибитор, лекарят трябва да преоцени дозировката на Сперидан.

CYP3A4 и/или P-гр индуктори

Едновременното приложение на Сперидан с мощен CYP3A4 и/или P-гр индуктор може да намали плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Когато едновременно се започне или прекрати прием на карбамазепин или друг мощен CYP3A4 и/или P-гр индуктор, лекарят трябва да преоцени дозировката на Сперидан. CYP3A4 индукторите оказват ефекта си по зависим от времето начин и може да отнеме поне 2 седмици, за да достигнат максимален ефект след въвеждането. Обратно, при прекратяването им може да отнеме най-малко 2 седмици за спадане на индукцията на CYP3A4.

Лекарства, които се свързват с протеините във висока степен

Когато Сперидан се приема заедно с лекарства, които се свързват с протеините във висока степен, няма клинично значимо изместване на нито едно лекарство от плазмените протеини.

Когато се използват съпътстващи лекарства, трябва да се направи справка относно информацията за пътя на метаболизма и евентуалната необходимост от коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Изследвания за взаимодействие са проведени само при възрастни. Значението на резултатите от тези проучвания при педиатрични пациенти е неизвестно.

Примери

Примери за лекарства, които потенциално могат да взаимодействат или за които е показано, че не взаимодействат с рисперидон, са изброени по-долу:

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на рисперидон

Антибактериални:

- Еритромицин, умерен инхибитор на CYP3A4 и P-гр инхибитор, не променя фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.
- Рифампицин, силен CYP3A4 индуктор и P-гр индуктор, понижава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция.



Антихолинестеразни:

- Донепезил и галантамин, и двата субстрати на CYP2D6 и CYP3A4, не показват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и активната антипсихотична фракция.

Антиепилептици

- Доказано е, че карбамазепин, силен CYP3A4 индуктор и Р-гр индуктор намалява плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Подобни ефекти могат да се наблюдават например с фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробния ензим CYP3A4, както и Р-гликопротеина.
- Топирамат понижава незначително бионаличността на рисперидон, но не и тази на активната антипсихотична фракция. Следователно това взаимодействие е малко вероятно да има клинично значение.

Антимикотици:

- Итраконазол, мощен CYP3A4 инхибитор и Р-гр инхибитор, в доза от 200 mg/ден увеличава плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция с около 70%, при дози на рисперидон от 2 до 8 mg/ден.
- Кетоназол, мощен инхибитор на CYP3A4 и Р-гр инхибитор, в доза от 200 mg/ден увеличава плазмените концентрации на рисперидон и намалява плазмените концентрации на 9-хидроксирисперидон.

Антипсихотици:

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

Антивирусни:

- Протеазни инхибитори: няма налични официални данни от изследването; въпреки това, тъй като ритонавир е мощен CYP3A4 инхибитор и слаб CYP2D6 инхибитор, ритонавир и протеазните инхибитори с фармакокинетичен енансер ритонавир потенциално повишават 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 Р-гр, повишава плазмената концентрация на рисперидон и на активната антипсихотична фракция.



Стомашно-чревни лекарства:

- H2-рецепторни антагонисти: Циметидин и ранитидин, и двата слаби инхибитора на CYP2D6 и CYP3A4, повишават бионаличността на рисперидон, но само незначително тази, на активната антипсихотична фракция.

SSRI и трициклични антидепресанти:

- Флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, повишава плазмената концентрация на рисперидон, но по-слабо на активната антипсихотична фракция.
- Пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, повишава плазмените концентрации на рисперидон, но по-слабо на активната антипсихотична фракция в дози до 20 mg/ден. По-високите дози на пароксетин, обаче, 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, в дози до 100 mg/ден не са свързани с клинично значими промени в концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Дози, по-високи от 100 mg/ден на сертралин или флувоксамин, обаче, могат да повишат концентрациите на активната антипсихотична фракция на рисперидон.

Ефект на рисперидон върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

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 сбора от арипипразол и неговия активен метаболит - дехидроарипипразол.

Дигиталисови гликозиди:

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

Литий:

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

Едновременна употреба на рисперидон с фуросемид

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



4.6 Фертилитет, бременност, кърмене

Бременност

Няма налични данни за употребата на рисперидон при бременни жени. Рисперидон не е тератогенен при проучвания върху животни, но са наблюдавани други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хората е неизвестен.

Новородените, изложени на антипсихотици (включително Сперидан) през третия триместър на бременността, са изложени на риск от поява на нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или абстинентни симптоми, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Следователно, новородените трябва да се наблюдават внимателно.

Сперидан не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Кърмене

Проучванията върху животни показват, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се екскретират в млякото. Доказано е, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се екскретират също и в човешката кърма в малки количества. Няма налични данни за нежелани реакции при кърмачетата. Ето защо е необходимо да се преценят ползата от кърменето и потенциалните рискове за детето.

Фертилитет

Сперидан, както и други лекарства, които са допамин D2 рецепторни антагонисти повишава нивото на пролактин. Хиперпролактинемията може да потисне хипоталамичния GnRH, което води до намалена секреция на гонадотропин в хипофизата. Това от своя страна може да попречи на репродуктивната функция, като наруши гонадалната стероидогенеза както при жени, така и при мъже.

Не са наблюдавани релевантни ефекти при неклиничните проучвания.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и за работа с машини

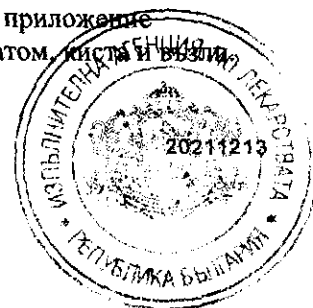
Сперидан повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради потенциалните ефекти върху нервната система и върху зрението (вж. точка 4.8). Следователно, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност.

4.8 Нежелани реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (честота $\geq 1/10$) са: безсъние, тревожност, главоболие, инфекции на горните дихателни пътища, паркинсонизъм и депресия.

НЛР, които изглежда са дозозависими, са паркинсонизъм и акатизия.

Постмаркетингово се съобщава за сериозни нежелани реакции на мястото на приложение включително некроза на мястото на инжектиране, абсцес, целулит, язва, хематом, киста и възлия



Честотата се смята за неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В изолирани случаи се е наложила хирургична намеса.

По-долу са изброени всички НЛР, съобщени в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит с рисперидон, като са подредени по категория на честотата, изчислена от клиничните проучвания с рисперидон. Използват се следните термини и определения за честотата, с която се проявяват НЛР: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100$ до $<1/10$), нечести ($>1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($>1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Системо- органични класове	Нежелани лекарствени реакции					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неиз- вестна честота
Инфекции и инфестации	инфекции на горните дихателни пътища	пневмония, bronхит, синусит, инфекции на пикочните пътища, грип	респираторни инфекции, цистит, ушни инфекции, очни инфекции, тонзилит, онихомикоза, целулит, инфекции, локализиран инфекции, вирусни инфекции, акародерматит, подкожен абсцес			
Нарушения на кръвта и лимфната система		анемия	намален брой бели кръвни клетки, тромбоцитопе- ния, намален хематокрит	агранулоцитоза ^c , неутропения, повишен брой еозинофили		
Нарушения на имунната система			Свръхчувстви- телност	анафилактична реакция		
Ендокринни нарушения		хиперпролакти- немия ^a	наличие на глюкоза в урината	неадекватна секреция на антидиуретичния хормон		
Нарушения на метаболизма и храненето		хипергликемия, повишено тегло, повишен апетит, намалено тегло, намален апетит	захарен диабет ^b , анорексия, повишени триглицериди в кръвта, повишен холестерол в кръвта	водна интоксикация ^c , хипогликемия, хиперинсулине- мия ^c , полидипсия	диабетна кетозаци- доза	



Психични нарушения	безсъние ^d , депресия, тревожност	нарушение на съня, възбуда, намалено либидо	мания, състояние на обърканост, аноргазмия, нервност, кошмари	кататония, сомнамбулизъм, хранително разстройство, свързано със съня, притъпен афект		
Нарушения на нервната система	паркинсонизъм ^d , главоболие	седация/ сомнолентност, акатизия ^d , дистония ^d , замаяност, дискинезия ^d , тремор	тардивна дискинезия, мозъчна исхемия, загуба на съзнание, конвулсии ^d , синкоп, психомоторна хиперактивност, нарушение на баланса, нарушение на координацията, постурално замайване, нарушение на вниманието, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	невролептичен малигнен синдром, мозъчно-съдово разстройство, нереагиране на стимули, потиснато ниво на съзнание, диабетна кома, тремор на главата		
Нарушения на очите		замъглено зрение	конюнктивит, сухота в очите, повишена лакримация, очна хиперемия	оклузия на ретиналната артерия, глаукома, двигателни нарушения на очите, въртене на очите, фотофобия, крусти на ръба на клепачите, флوبي ирис синдром (интраоперативно) ^e		
Нарушения на ухото и лабиринта			вертиго, тинитус, болка в ушите			
Сърдечни нарушения		тахикардия	предсърдно мъждене, атриовентрикуларен блок, нарушение на проводимостта, удължен QT интервал на електрокардиограмата, брадикардия, патологична електрокардиограма, сърцебиене	синусова аритмия		



Съдови нарушения		хипотония, хипертония	ортостатична хипотония	белодробна емболия, венозна тромбоза, зачервяване		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея, фаринго-ларингеална болка, кашлица назална конгестия	хипервентиляция, белодробна конгестия, хрипове, епистаксис	синдром на сънна апнея, аспирационна пневмония, белодробна конгестия, хриптяща дисфония, респираторни нарушения		
Стомашно-чревни нарушения		коремна болка, коремн дискомфорт, повръщане, гадене, запек, гастроентерит, диария, диспепсия, сухота в устата, зъбобол	фекална инконтиненция, дисфагия, флатуленция	панкреатит, чревна непроходимост, подут език, фекалома, хейлит	илеус	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив	сърбеж, алопеция, екзема, суха кожа, еритема, промяна в цвета на кожата, акне, себореен дерматит	лекарствена ерупция, уртикария, хиперкератоза, пърхот, нарушение на кожата, кожни лезии	ангио-едем	Stevens-Johnson синдром/токсична епидермална некролиза ^c
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулни спазми, мускулно-скелетни болки, болки в гърба, артралгия	повишена креатин фосфокиназа в кръвта, скованост на ставите, подуване на ставите, мускулна слабост, болка във врата	рабдомиолиза, неправилна поза		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		инконтиненция на урината	полакиурия, ретенция на урината, дизурия			
Бременност, пуерпериум и неонатални състояния				синдром на отнемане при новороденото		
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		еректилна дисфункция, аменорея, галакторея	нарушение на еякулацията, закъснение на менструацията, нарушения на менструалния цикъл ^d ,	приапизъм ^c , подуване на гърдите, уголемяване на гърдите, секрет от гърдите		



			гинекомастия, сексуална дисфункция, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, вагинално течение			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		оток ^d , пирексия, болка в гърдите, астения, умора, болка, реакция на мястото на инжектиране	оток на лицето, втрисане, повишена телесна температура, патологична походка, жажда, дискомфорт в гърдите, неразположение, необичайни усещания, индурация ^c	хипотермия, понижена телесна температура, студени крайници, абстинентен синдром, дискомфорт		
Хепато-билиарни нарушения		повишени трансаминази, повишена гамаглутамил-трансфераза	повишени чернодробни ензими	жълтеница		
Наранявания, отравяния и процедурни усложнения		падания	болка по време на процедурата			

^a Хиперпролактинемията в някои случаи води до гинекомастия, нарушения на менструацията, аменорея, ановулаторна галакторея, увреждане на фертилитета, намалено либидо, еректилна дисфункция

^b В плацебо-контролирани проучвания се съобщава за захарен диабет при 0,18% от пациентите, лекувани с рисперидон, в сравнение с 0,11% в групата на плацебо. Общата честота от всички клинични изпитвания е 0,43% при всички пациенти, лекувани с рисперидон.

^c Не се наблюдава при клинични проучвания с рисперидон, но се наблюдава в постмаркетинговия период с рисперидон

^d Може да възникнат екстрапирамидни нарушения: **паркинсонизъм** (обилна саливация, мускулно-скелетна скованост, паркинсонизъм, лигавене, ригидност тип зъбчато колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулно напрежение, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка, абнормен глабеларен рефлекс, паркинсонов тремор в покой), **акатизия** (акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака), тремор, **дискинезия**, (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония. **Дистонията** включва дистония, хипертонус, тортиколис, неволеви мускулни съкращения, мускулна контрактура, блефароспазм, окологирия, пареза на езика, спазми на лицето, ларингоспазми, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плевротонус, спазъм на езика и тризми. Трябва да се отбележи, че са включени по-широк спектър от симптоми, които не е задължително да имат екстрапирамиден произход. **Безсънното** включва начално безсъние, средно безсъние. **Конвулсията** включва гранд мал конвулсия; **Менструалните нарушения** включват нередовна менструация, олигоменорея. **Отокът** включва генерализиран оток, периферен оток, оток с ямки.



Нежелани лекарствени реакции, отбелязани с лекарствени форми на палиперидон

Палиперидон е активният метаболит на рисперидон, следователно профилите на нежеланите реакции на тези съединения (включително както на пероралните, така и на инжекционните форми) са свързани помежду си. В допълнение към горните нежелани реакции, следните нежелани реакции са наблюдавани след употребата на палиперидонови продукти и може да се очаква да се появят и със Сперидан.

Сърдечни заболявания

Синдром на постурална ортостатична тахикардия

Анафилактична реакция

Рядко са докладвани случаи на анафилактична реакция след инжектиране със Сперидан по време на постмаркетинговия опит при пациенти, които преди това са понесли перорален рисперидон (вж. точка 4.4).

Ефекти на класа

Постмаркетингово са съобщени много редки случаи на удължаване на QT интервала с рисперидон, както и с други антипсихотици. Други свързани с класа сърдечни ефекти, докладвани с антипсихотици, които удължават QT интервала, включват камерна аритмия, камерна фибрилация, камерна тахикардия, внезапна смърт, сърдечен арест и Torsades de Pointes.

Венозен тромбоемболизъм

С антипсихотични лекарствени продукти са съобщавани случаи на венозен тромбоемболизъм, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна тромбоза (с неизвестна честота).

Наддаване на тегло

В 12-седмичното двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, 9% от пациентите, лекувани с рисперидон, в сравнение с 6% от пациентите, лекувани с плацебо са наддали на тегло $\geq 7\%$ от телесното тегло в края на проучването. През 1-годишното открито проучване на рисперидон промените в телесното тегло при отделни пациенти обикновено са в рамките на $\pm 7\%$ спрямо изходната стойност; 25% от пациентите увеличават телесното си тегло $\geq 7\%$.

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Тъй като е по-малко вероятно да се получи предозиране при парентералното, отколкото при пероралното приложение се предоставя информация относно пероралното приложение.



Симптоми

Най-общо, съобщаваните признаци и симптоми са вследствие на агравация на известните фармакологични ефекти на рисперидон. Те включват сънливост и седирание, тахикардия и хипотония и екстрапирамидни симптоми. При предозиране се съобщава за удължаване на QT-интервала и за конвулсии. За Torsade de Pointes се съобщава при комбинирано предозиране с рисперидон и пароксетин.

При остро предозиране, трябва да се има пред вид възможността да са включени много лекарства.

Лечение

Да се осигурят и поддържат проходими дихателните пътища, за да може да има адекватна оксигенация и вентилация. Мониторирането на сърдечно-съдовата система трябва да започне незабавно и трябва да включва непрекъснато наблюдение на електрокардиограмата, за да се регистрират евентуални аритмии.

За рисперидон няма специфичен антидот. Следователно трябва да се проведат съответните поддържащи мерки. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да се лекуват със съответните мерки като интравенозно вливане на течности и/или със симпатикомиметични средства. В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика, трябва да се прилагат антихолинергични лекарствени продукти. Строгий медицински надзор и наблюдението трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, 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 също и с алфа 1-адренергичните рецептори и с по-слаб афинитет с H₁ хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Въпреки че рисперидон е мощен D₂ антагонист, за който се счита че подобрява позитивните симптоми на шизофренията, той по-слабо потиска двигателната активност и не причинява такава каталепсия като класическите антипсихотици. Балансираният централен антагонизъм спрямо серотонин и допамин може да намали вероятността от получаване на екстрапирамидни нежелани реакции и да разшири терапевтичното действие към овладяване на негативните и афективните симптоми на шизофренията.

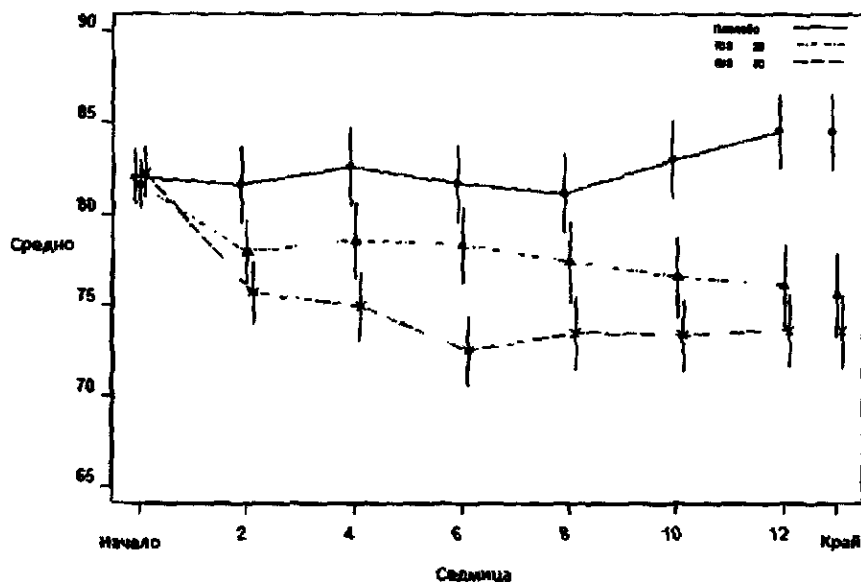
Клинична ефикасност

Ефективността на рисперидон суспензия с удължено освобождаване (25 mg и 50 mg) при овладяване на изяви на психотичните разстройства (шизофрения/шизоафективни разстройства) е установена при едно 12-седмично, плацебо-контролирано клинично проучване при възрастни хоспитализирани психично болни и при амбулаторни пациенти, които отговарят на критериите DSM-IV за шизофрения.



При едно 12-седмично сравнително клинично проучване при стабилни пациенти с шизофрения е доказано, че рисперидон суспензия с удължено освобождаване е толкова ефективна, колкото и пероралната таблетна форма. Дългосрочната (50-седмична) безопасност и ефикасност на рисперидон суспензия с удължено освобождаване е оценена също в открито клинично проучване на стабилни хоспитализирани психично болни пациенти и амбулаторни пациенти, които отговарят на критериите на DSM-IV за шизофрения и шизоафективни разстройства. С течение на времето ефективността се поддържа от рисперидон суспензия с удължено освобождаване (Фигура 1).

Фигура 1. Средна обща оценка на PANSS във времето (LOCF) при пациенти с шизофрения.



5.2 Фармакокинетични свойства

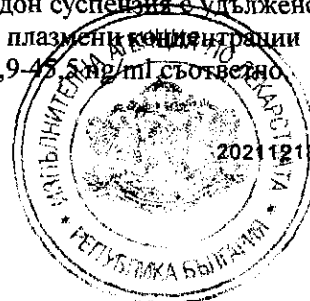
Абсорбция

Абсорбцията на рисперидон от рисперидон суспензия с удължено освобождаване е пълна.

След една мускулна инжекция с рисперидон суспензия с удължено освобождаване профилът на освобождаване се състои от малко начално освобождаване на рисперидон (<1% от дозата), последвано от lag период от 3 седмици. Освобождаването на основното количество рисперидон започва от 3-та седмица нататък, поддържа се от 4 до 6 седмици и отзвучава през седмица 7. Поради това трябва да се осигури перорално антипсихотично покритие по време на първите 3 седмици на лечение с рисперидон суспензия с удължено освобождаване (вж. точка 4.2).

Комбинацията от профила на освобождаване и режима на дозиране (интрамускулна инжекция през две седмици) има за резултат постоянни терапевтични плазмени концентрации. Терапевтичните плазмени концентрации се запазват 4 до 6 седмици след последната инжекция рисперидон суспензия с удължено освобождаване.

След многократно интрамускулно инжектиране на 25 или 50 mg рисперидон суспензия с удължено освобождаване на всеки две седмици средните минимални и максимални плазмени концентрации на активната антипсихотична фракция варират между 9,9-19,2 ng/ml и 17,9-45,5 ng/ml съответно.



Не е наблюдавано кумулиране на рисперидон при продължителна употреба (12 месеца) при пациенти, на които са инжектирани 25-50 mg през две седмици.

Горните проучвания са проведени с глютеална интрамускулна инжекция. Делтоидните и глютеални интрамускулни инжекции с еднакви дози са биоеквивалентни и затова са взаимнозаменяеми.

Разпределение

Рисперидон се разпределя бързо. Обемът на разпределение е 1-2 l/kg. В плазмата рисперидон се свързва с албумина и с алфа-1 киселия гликопротеин. Свързването на рисперидон с плазмените протеини е 90%; на активния метаболит 9-хидрокси-рисперидон е 77%.

Биотрансформация и елиминиране

Рисперидон се метаболизира от CYP2D6 до 9-хидрокси-рисперидон, който има подобна фармакологична активност като рисперидон. Рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон образуват активната антипсихотична фракция. CYP2D6 е обект на генетичен полиморфизъм. Бързите CYP 2D6 метаболитори бързо превръщат рисперидон в 9-хидрокси-рисперидон, докато бавните CYP 2D6 метаболитори го превръщат много бавно. Въпреки, че бързите метаболитори имат по-ниска концентрация на рисперидон и по-висока концентрация на 9-хидрокси-рисперидон от бавните метаболитори, фармакокинетиката на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон в комбинация (т.е. активната антипсихотична фракция), след единична и многократна дозировка е сходна при бързите и бавните метаболитори на CYP2D6.

Друг метаболитен път на рисперидон е N-деалкилирането. *In vitro* проучвания на човешки чернодробни микрозоми показват, че рисперидон в клинично значима концентрация не инхибира значително метаболизма на лекарствата, метаболизиращи от цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, и CYP3A5. Една седмица след перорално приложение на рисперидон 70% от дозата се екскретира в урината и 14% във фецеса. В урината рисперидон плюс 9-хидрокси-рисперидон съставляват 35-45% от перорално приетата доза. Остатъкът са неактивни метаболити. Фазата на елиминиране завършва приблизително 7 до 8 седмици след последната инжекция рисперидон суспензия с удължено освобождаване.

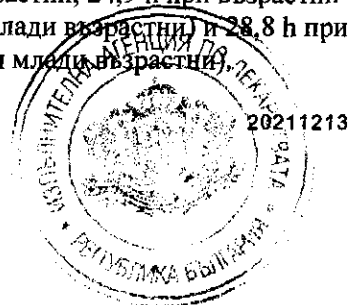
Линейност

Фармакокинетиката на рисперидон е линейна в дозовия диапазон 25-50 mg при инжектиране през две седмици.

Старческа възраст, чернодробно и бъбречно увреждане

Фармакокинетично проучване на единична доза перорално приложен рисперидон показва средно 43% по-висока плазмена концентрация на активната антипсихотична фракция, 38% удължен полуживот и намален клирънс на активната антипсихотична фракция с 30% при пациентите в старческа възраст.

При възрастни с умерено бъбречно заболяване клирънсът на активната фракция е ~ 48% от клирънса при млади здрави възрастни (възрастов диапазон 25-35 години). При възрастни с тежко бъбречно заболяване клирънсът на активната фракция е ~ 31% от клирънса при млади здрави възрастни. Полуживотът на активната фракция е 16,7 h при млади възрастни, 24,9 h при възрастни с умерено бъбречно заболяване (или ~ 1,5 пъти по-дълъг от този при млади възрастни) и 28,8 h при тези с тежко бъбречно заболяване (или ~ 1,7 пъти по-дълъг от този при млади възрастни).



Плазмените концентрации на рисперидон са били нормални при пациенти с чернодробна недостатъчност, но средната свободна фракция на рисперидон в плазмата е увеличена с 37,1%.

Пероралният клирънс и елиминационният полуживот на рисперидон и активната фракция при възрастни с умерено и тежко увреждане на черния дроб не се различават значително от тези параметри при млади здрави възрастни.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Няма връзка между плазмените концентрации на активната антипсихотична фракция и промените в общия скор по PANSS (Скала за оценка на позитивните и негативните синдроми) и общия скор по EPRS (Скала за оценка на екстрапирамидните симптоми) при посещенията за оценка на състоянието в нито едно от проучванията във фаза III, при които са изследвани ефективността и безопасността.

Пол, раса и тютюнопушене

Популационен фармакокинетичен анализ не показва видимо въздействие на пола, расата или тютюнопушене върху фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Подобно на проучванията за (суб)хроничната токсичност с перорален рисперидон при плъхове и кучета основните ефекти от лечението с рисперидон суспензия с удължено освобождаване (до 12 месеца мускулно приложение) са пролактин-медирано стимулиране на млечните жлези, промени в гениталиите при мъжки и женски животни и ефекти върху централната нервна система (ЦНС), свързани с фармакодинамичното действие на рисперидон. В проучване за токсичност при ювенилни плъхове, лекувани с перорален рисперидон, се наблюдава повишена смъртност на малките и забавяне на физическото развитие. В 40-седмично проучване с ювенилни кучета, лекувани с перорален рисперидон, половото съзряване е забавено. Въз основа на AUC растежът на дългите кости не е повлиян при кучета при 3,6 пъти по-висока от максималната перорална експозиция при юноши (1,5 mg/ден); докато ефектите върху дългите кости и половото съзряване са наблюдавани при 15 пъти по-висока от максималната перорална експозиция при юноши.

Рисперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания на репродуктивността върху плъхове с рисперидон са наблюдавани нежелани реакции върху поведението при чифтосване на родителите, теглото при раждане и преживяемостта на поколението. При плъхове интраутеринната експозиция на рисперидон се свързва с когнитивни дефицити в зряла възраст. Други допаминови антагонисти, когато се прилагат на бременни животни, оказват отрицателно въздействие върху способността за учене и двигателното развитие при поколението.

Приложението на рисперидон суспензия с удължено освобождаване на мъжки и женски плъхове за 12 и 24 месеца предизвиква остеодистрофия при доза от 40 mg/kg/2 седмици. Дозата водеща до остеодистрофия при плъхове, базирана върху mg/m² се равнява на 8 пъти максималната препоръчителна доза при хора и е свързана с плазмени нива 2 пъти превишаващи максимума, очакван при хора при максималната препоръчителна доза. Остеодистрофия не е наблюдавана при кучета, третирани в продължение на 12 месеца с инжекционен рисперидон до 20 mg/kg/2 седмици. Тази доза води до плазмена експозиция до 14 пъти максималната препоръчителна доза при хора.

Няма данни за генотоксичен потенциал.



Както се очаква при мощен допамин D2-антагонист, при проучвания на пероралната канцерогенност на рисперидон при плъхове и мишки, се наблюдава повишена честота на аденом на хипофизата (мишки), ендокринен аденом на панкреаса (плъх) и аденом на млечната жлеза (двата вида).

При проучване за канцерогенност при интрамускулно приложение с рисперидон суспензия с удължено освобождаване при плъхове Wistar (Hannover), (доза от 5 и 40 mg/kg/2 седмици), при доза от 40 mg/kg се наблюдава повишена честота на тумори на ендокринния панкреас, на хипофизната жлеза и на медулата на надбъбреците, докато при 5 и 40 mg/kg се отбелязват тумори на млечната жлеза. Туморите, които се наблюдават при перорално и интрамускулно приложение, може да са свързани с продължителния антагонизъм на допамин D2 и на хиперпролактинемията. От проучванията с тъканни култури се предполага, че растежът на клетките при рака на гърдата при хора, вероятно е стимулиран от пролактин. Като правило хиперкалциемията допринася за увеличената честота на медуларните тумори на надбъбрека при третирани с рисперидон суспензия с удължено освобождаване плъхове, което се наблюдава и в двете дозови групи. Няма данни, от които да се предполага, че хиперкалциемията може да е причина за феохромоцитом при хора.

Бъбречни тубулни аденоми се наблюдават при мъжки плъхове третирани с рисперидон суспензия с удължено освобождаване при доза 40 mg/kg/2 седмици. Не са наблюдавани бъбречни тумори при ниската доза, при 0,9% натриев хлорид или в контролната група с микросфери като вехикулум. Механизмът, водещ до поява на бъбречни тумори при приложението на рисперидон суспензия с удължено освобождаване при мъжки плъхове Wistar (Hannover) е неизвестен. Не се наблюдава свързана с лечението увеличена честота на бъбречни тумори в проучванията за перорална канцерогенност, провеждани върху плъхове Wistar (Wiga) или Swiss мишки, на които е прилаган перорално рисперидон. Проведените проучвания за откриване на различията в профила тумор-орган показват, че Wistar (Hannover), участващи в проучванията за канцерогенност се различават от Wistar (Wiga), използвани при проучвания за канцерогенност при перорално приложение по отношение на спонтанно възрастово-зависими нетуморни бъбречни промени, в увеличаването на серумния пролактин и бъбречните промени в резултат на рисперидон. Няма данни, показващи бъбречно зависими промени при кучета при продължително приложение на рисперидон суспензия с удължено освобождаване.

Не е известно наличието на връзка между остеоидистрофията, пролактин-медираните тумори, предполагаемите субстрат-специфични бъбречни тумори при плъхове и съществуването на риск при хора.

Локално дразнене на мястото на приложението при кучета и плъхове се наблюдава след приложение на високи дози рисперидон суспензия с удължено освобождаване. При 24-месечно проучване на интрамускулна канцерогенност при плъхове не се наблюдава повишена честота на тумори на мястото на инжектирането нито при контролната, нито при активната група.

In vitro и *in vivo* модели 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

Прах за инжекционна суспензия
Поли(D,L-лактид-ко-гликолид)

Разтворител
Полисорбат 20
Кармелоза натрий
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат
Лимонена киселина
Натриев хлорид
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на упоменатите в точка 6.6.

6.3. Срок на годност

3 години при 2-8°C.

След реконституиране: Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 6 часа при 25°C, освен ако реконституирането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални условия на съхранение

Цялата дозова опаковка трябва да се съхранява в хладилник (2-8°C).

Ако хладилникът не е наличен, преди прилагане Сперидан може да се съхранява при температури, които не надвишават 25°C, не повече от 7 дни.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

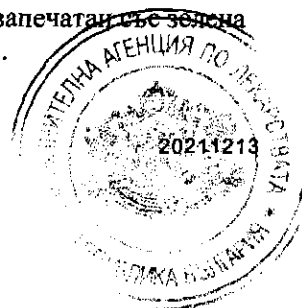
За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Рисперидон 37,5 mg:

Всяка дозова опаковка съдържа следните компоненти, пакетирани в пластмасова междинна опаковка:

- един прозрачен стъклен флакон със сива хлоробутилова гумена запушалка, запечатан със зелена алуминиева отчупваща се капачка, съдържащ прах за инжекционна суспензия.



- една прозрачна предварително напълнена стъклена спринцовка с капачка на върха и сива бромобутилова запушалка на буталото с 2 ml разтворител.
- един адаптер за флакон.
- две игли Terumo SurGuard®3 за интрамускулно инжектиране: 21G UTW 1-инчова (0,8 mm x 25 mm) обезопасена със защитно устройство игла за делтоидно приложение и 20G TW 2-инчова (0,9 mm x 51 mm) обезопасена със защитно устройство игла за глутеално приложение.

Рисперидон 50 mg:

Всяка дозова опаковка съдържа следните компоненти, пакетирани в пластмасова междинна опаковка:

- един прозрачен стъклен флакон със сива хлоробутилова гумена запушалка, запечатан със синя алуминиева отчупваща се капачка, съдържащ прах за инжекционна суспензия.
- и една прозрачна предварително напълнена стъклена спринцовка с капачка на върха и сива бромобутилова запушалка на буталото с 2 ml разтворител.
- един адаптер за флакон.
- две игли Terumo SurGuard®3 за интрамускулно инжектиране: 21G UTW 1-инчова (0,8 mm x 25 mm) обезопасена със защитно устройство игла за делтоидно приложение и 20G TW 2-инчова (0,9 mm x 51 mm) обезопасена със защитно устройство игла за глутеално приложение.

Сперидан се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2 или 5 дозови опаковки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Важна информация

Сперидан изисква изключително внимание и спазване на всяка стъпка от инструкциите за употреба, за да се гарантира успешното приложение.

Използване на предоставените компоненти

Компонентите в тази опаковъчна доза са специално разработени за употреба със Сперидан. Сперидан трябва да бъде реконституиран само в разтворителя, доставен в опаковката на дозата.

Не замествайте НИКОЙ от компонентите на дозовата опаковка.

Не съхранявайте суспензията след реконституиране.

Прилагайте дозата възможно най-бързо след разтваряне, за да не се утаи.

Правилно дозиране

Цялото съдържание на флакона трябва да бъде приложено, за да се гарантира въвеждането на предвидената доза Сперидан.

Изделие за
еднократна употреба

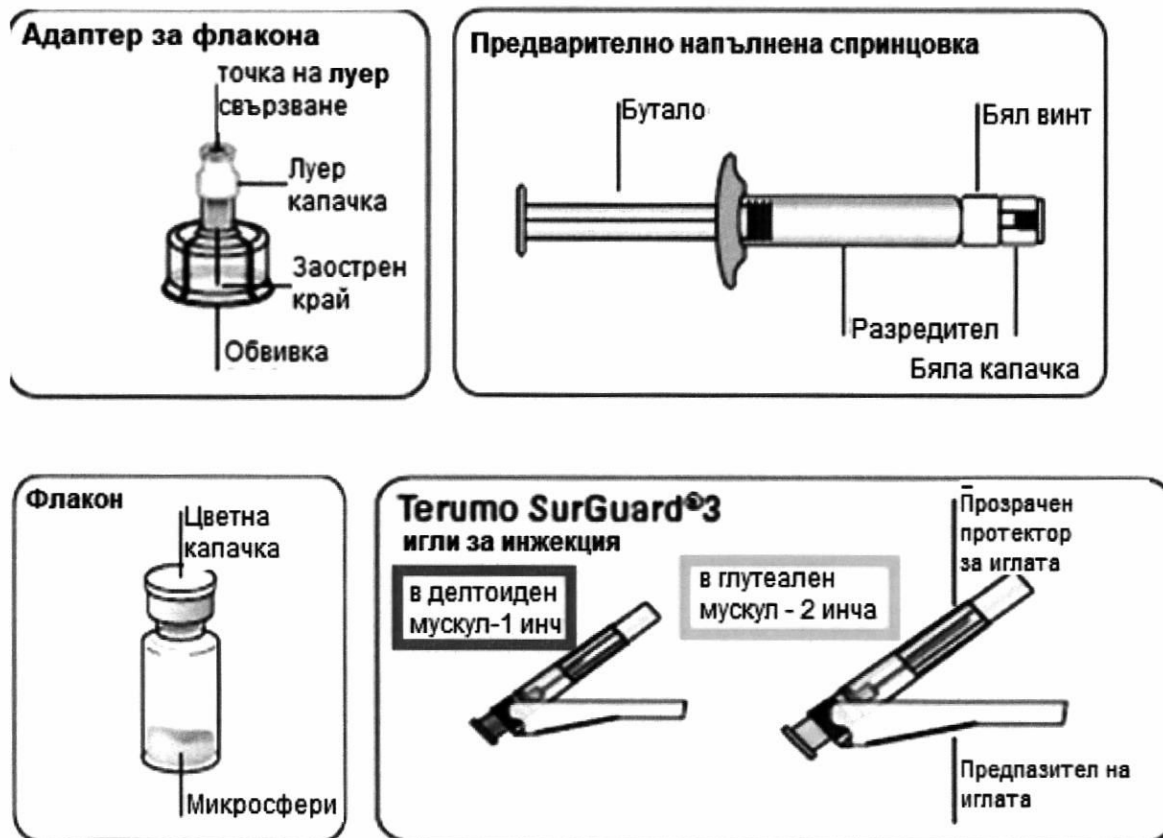
Не използвайте повторно

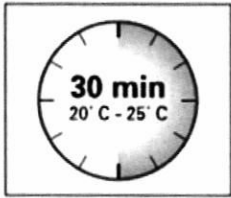
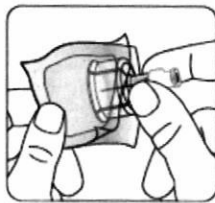
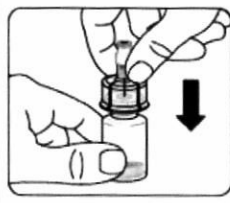
AT/H/0959/IV/006



Медицинските изделия изискват специфични характеристики на материала, за да се използват по предназначение. Тези характеристики са проверени само за еднократна употреба. Всеки опит за следваща подготовка за повторно използване на устройството може да повлияе неблагоприятно на интегритета на устройството или да доведе до влошаване на неговата ефикасност.

Съдържание на дозовата опаковка



Стъпка 1	Сглобете компонентите		
Извадете дозовата опаковка от хладилника	Свържете адаптера на флакона към флакона		
		 	
Изчакайте 30 минути Извадете 1 дозова опаковка от хладилника и оставете да престои на стайна температура най-малко 30 минути преди да разтворите. Не затопляйте по друг начин.	Отстранете капачката от флакона Отстранете цветната капачка от флакона. Почистете повърхността на сивата запушалка със <u>спиртен</u> тампон Оставете да изсъхне на въздух. Не сваляйте сивата гумена запушалка.	Подгответе адаптера на флакона Отлепете гърба на блистерната торбичка и извадете адаптера на флакона като го хванете на мястото между бялата луер капачка и обвивката. Не докосвайте в никакъв случай заострения край или точката на луер свързване. Това ще доведе до замърсяване.	Свържете адаптера на флакона към флакона Поставете флакона върху твърда повърхност и го дръжте за основата. Центрирайте адаптера за флакон над сивата гумена запушалка. Натиснете адаптера на флакона право надолу върху горната част на флакона, докато щракне точно на мястото си. Не поставяйте адаптера на флакона под ъгъл тъй като разредителят може да изтече при прехвърляне във флакона. 

Свържете предварително напълнената спринцовка към адаптера на флакона



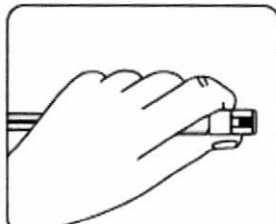
Почистете мястото на свързване

Дръжте флакона вертикално, за да предотвратите изтичане.

Дръжте флакона за основата и почистете със спиртен тампон точката на луер свързване (синият кръг) на адаптера на флакона и оставете да изсъхне преди да свържете спринцовката.

Не разклащайте.

Не докосвайте открития отвор на луер конектора на адаптера на флакона. Това ще доведе до замърсяване.



Използвайте правилно захващане

Хванете белия винт на върха на спринцовката.

Не дръжте спринцовката за стъкления корпус по време на сглобяването.



Свалете капачката

Като държите белия винт, свалете бялата капачка.

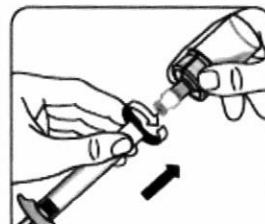
Не въртете и не отрязвайте бялата капачка.

Не докосвайте върха на спринцовката. Това ще доведе до замърсяване.



Когато капачката е свалена, спринцовката ще изглежда по този начин.

Отчупената капачка може да се изхвърли.



Свържете спринцовката към адаптера на флакона

Дръжте адаптера на флакона за обвивката, за да остане неподвижен.

Докато държите белия винт на спринцовката, вкарайте и натиснете върха на спринцовката в синия кръг на адаптера на флакона и завъртете в посока на часовниковата стрелка, за да осигурите свързването на спринцовката към адаптера на флакона (избягвайте прекалено затягане).

Не дръжте спринцовката за стъкления корпус. Това може да доведе до разхлабване или откачване на белия винт.

Стъпка 2



Инжектирайте разредител

Инжектирайте цялото количество разредител от спринцовката във флакона.



Съдържанието на флакона сега ще бъде под налягане. **Продължавайте да натискате надолу дръжката на буталото с палеца**



Суспендирайте микросферите в разредителя

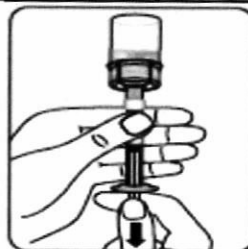
Като продължавате да държите надолу дръжката на буталото, **разклатете енергично за поне 10 секунди**, както е показано.

Проверете суспензията

При правилно разбъркване суспензията изглежда равномерна, гъста и млечна на цвят. В течността ще се виждат микросфери.

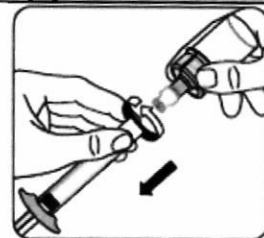
Веднага преминете към следващата стъпка, за да не се утаи суспензията.

Реконституируйте микросферите



Прехвърлете суспензията в спринцовката

Обърнете флакона изцяло надолу. Бавно издърпайте дръжката на буталото надолу, за да изтеглите цялото съдържание от флакона в спринцовката.



Отстранете адаптера на флакона

Хванете белия винт на спринцовката и развийте от адаптера на флакона.

Изхвърлете както флакона, така и адаптера за флакон по подходящ начин.



Стъпка 3

Прикрепете иглата



Изберете подходяща игла

Изберете иглата според мястото на инжектиране (за глутеуса или за делтоидния мускул)

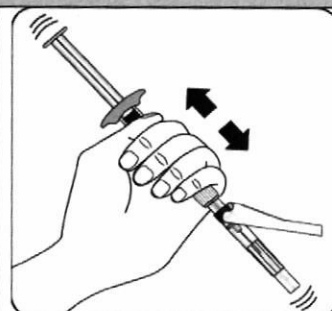


Прикрепете иглата

Разлепете наполовина джоба на блистера и използвайте разлепената част за да хванете основата на иглата, както е показано.

Като държите белия винт на спринцовката, прикрепете спринцовката към луер конектора на иглата с рязко въртливо движение по посока на часовниковата стрелка докато прилепне плътно.

Не докосвайте отвора на луер конектора на иглата. Това ще доведе до замърсяване.

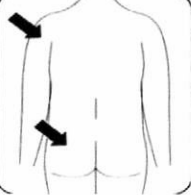


Ресуспендирайте микросферите

Изцяло отстранете джоба на блистера.

Точно преди инжектиране, разклатете спринцовката отново енергично, тъй като ще е настъпило известно утаяване.



Стъпка 4	Инжектиране на дозата			
 Извадете прозрачния предпазител на иглата Преместете предпазното устройство на иглата назад към спринцовката, както е показано. След това хванете белия винт на спринцовката и внимателно издърпайте прозрачния предпазител на иглата напред. Не въртете прозрачния предпазител на иглата, тъй като свързването с луер конектора може да се разхлаби.	 Отстранете въздушните мехурчета Дръжте спринцовката изправена и леко натиснете, за да се издигнат въздушните мехурчета до върха. Бавно и внимателно натиснете буталото нагоре, за да отстраните въздуха.	 Инжектиране Незабавно инжектирайте цялото съдържание на спринцовка интрамускулно (i.m.) в глутеалния или делтоидния мускул на пациента. Глутеалната инжекция трябва да се направи в горния външен квадрант на глутеалната област. Не прилагайте интравенозно.	 Обезопасете иглата в предпазното устройство Като използвате <u>една ръка</u>, поставете предпазното устройство за иглата под ъгъл 45 градуса върху твърда равна повърхност. Натиснете с бързо и рязко движение, докато иглата се обхване изцяло от предпазното устройство. За да се предпазите от убождане с иглата: Не използвайте две ръце. Не разглобявайте или не изваждайте умишлено предпазителя на иглата. Не се опитвайте да изправите иглата или да задействате предпазното устройство, ако иглата е изкривена или повредена.	 Правилно изхвърляне на иглите Проверете дали предпазното устройство за защита от иглата е напълно закрепено. Изхвърлете в одобрен контейнер за остри предмети. Изхвърлете също и неизползваната игла, предоставена в дозовата опаковка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сперидан 37,5 mg рег. № 20210003

Сперидан 50 mg рег. № 20210004

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

Дата на първо разрешаване: 06.01.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

