

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MEDORISPER 0,5 mg potahované tablety

MEDORISPER 1 mg potahované tablety

MEDORISPER 2 mg potahované tablety

MEDORISPER 3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku MEDORISPER 0,5 mg potahované tablety obsahuje 0,5 mg risperidonum.

Jedna tableta přípravku MEDORISPER 1 mg potahované tablety obsahuje 1 mg risperidonum.

Jedna tableta přípravku MEDORISPER 2 mg potahované tablety obsahuje 2 mg risperidonum.

Jedna tableta přípravku MEDORISPER 3 mg potahované tablety obsahuje 3 mg risperidonum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta přípravku MEDORISPER 0,5 mg obsahuje 118,3 mg monohydrátu laktózy.

Jedna potahovaná tableta přípravku MEDORISPER 1 mg obsahuje 117,8 mg monohydrátu laktózy.

Jedna potahovaná tableta přípravku MEDORISPER 2 mg obsahuje 116,8 mg monohydrátu laktózy a 0,034 mg hlinitého laku oranžové žluti (E110).

Jedna potahovaná tableta přípravku MEDORISPER 3 mg obsahuje 115,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

0,5 mg: hnědé oválné potahované tablety 11 x 5,5 mm, s oboustrannou půlicí rýhou

1 mg: bílé oválné potahované tablety 11 x 5,5 mm, s oboustrannou půlicí rýhou

2 mg: oranžové oválné potahované tablety 11 x 5,5 mm, s oboustrannou půlicí rýhou

3 mg: žluté oválné potahované tablety 11 x 5,5 mm, s oboustrannou půlicí rýhou

Všechny tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

MEDORISPER je indikován k léčbě schizofrenie.

MEDORISPER je indikován k léčbě středně závažných až závažných manických epizod provázejících bipolární poruchy.

MEDORISPER je indikován ke krátkodobé léčbě (do 6 týdnů) přetrvávající agrese u pacientů se středně závažnou až závažnou Alzheimerovskou demencí, kteří neodpovídají na nefarmakologické postupy a u kterých hrozí riziko sebepoškození nebo poškození ostatních.

MEDORISPER je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě (až do 6 týdnů) přetrvávající agrese při poruchách chování u dětí od 5 let věku a mladistvých s podprůměrnými intelektuálními funkcemi nebo mentální retardací diagnostikovanými na základě DSM-IV kritérií, u kterých závažnost agresivity

nebo jiné formy destruktivního chování vyžadují farmakologickou léčbu. Farmakologická léčba musí být součástí rozsáhlého léčebného programu, který zahrne i psychosociální a vzdělávací intervence. Doporučuje se, aby byl risperidon předepsán specialistou v dětské neurologii a psychiatrem pro děti a mladistvé nebo lékařem, který je dobře seznámen s léčbou disruptivních poruch chování u dětí a mladistvých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Schizofrenie

Dospělí

MEDORISPER je možno užívat jednou nebo dvakrát denně.

Léčba se zahajuje dávkou 2 mg risperidonu denně. Druhý den je možno dávku zvýšit na 4 mg. Tuto dávku lze ponechat nezměněnou nebo ji v případě potřeby dále individuálně upravovat. Pro většinu pacientů činí optimální denní dávka 4 až 6 mg. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrační fáze, nižší úvodní dávka a tomu odpovídající udržovací dávka.

Dávky nad 10 mg denně již nemají vyšší účinnost ve srovnání s nižšími dávkami a mohou vést ke zvýšenému výskytu extrapyramidových symptomů. Bezpečnost dávek nad 16 mg denně nebyla ověřena, a proto se tyto dávky nedoporučují.

Starší pacienti

Léčba se zahajuje doporučenou dávkou 0,5 mg dvakrát denně. Toto dávkování lze individuálně přizpůsobovat zvyšováním o 0,5 mg dvakrát denně na 1 až 2 mg dvakrát denně.

Pediatrická populace

Risperidon se nedoporučuje k používání u dětí do 18 let věku se schizofrenií vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti.

Manické epizody u bipolární poruchy

Dospělí

MEDORISPER by měl být užíván jednou denně, počáteční dávka 2 mg risperidonu. Tuto dávku lze v případě potřeby individuálně upravovat zvyšováním o 1 mg denně, avšak ne častěji než ve 24hodinových intervalech. Risperidon může být podáván ve flexibilních dávkách v rozmezí od 1 do 6 mg denně tak, aby u každého pacienta byla optimalizována hladina účinnosti a snášenlivosti. Denní dávky nad 6 mg risperidonu nebyly u pacientů s manickými epizodami zkoušeny.

Jako u každé symptomatické léčby je zapotřebí pokračování léčby přípravkem MEDORISPER průběžně hodnotit a posuzovat.

Starší pacienti

Doporučená úvodní dávka je 0,5 mg dvakrát denně. Tuto dávku lze individuálně upravovat o 0,5 mg dvakrát denně do 1 až 2 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že klinické zkušenosti s podáváním starším osobám jsou omezené, je nutno věnovat tomuto podávání zvýšenou pozornost.

Pediatrická populace

Risperidon se nedoporučuje k používání u dětí do 18 let věku s bipolární mánií vzhledem k nedostatku klinických údajů.

Přetrvávající agrese u pacientů se středně závažnou až závažnou Alzheimerovou demencí

Úvodní doporučená dávka činí 0,25 mg dvakrát denně. Toto dávkování může být individuálně upravováno zvyšováním o 0,25 mg dvakrát denně, ale ne častěji než obden. Optimální dávka 0,5 mg dvakrát denně postačuje pro většinu pacientů. Pro některé pacienty je nejvhodnější dávkování až do 1 mg dvakrát denně.

U pacientů s přetrvávající agresí u Alzheimerovy demence by se MEDORISPER neměl používat déle než 6 týdnů. Během léčby je zapotřebí pacienty často a pravidelně hodnotit a posuzovat nutnost další léčby.

Poruchy chování

Pediatrická populace

Děti a mladiství ve věku od 5 do 18 let

U pacientů s hmotností ≥ 50 kg činí úvodní doporučená dávka 0,5 mg jednou denně. Tato dávka může být v případě potřeby individuálně upravována zvyšováním o 0,5 mg jednou denně, ne častěji než obden. Optimální dávka pro většinu pacientů představuje 1 mg jednou denně. Pro některé pacienty však může být vhodná dávka od 0,5 mg jednou denně, zatímco pro jiné 1,5 mg jednou denně. U pacientů s hmotností menší než 50 kg činí úvodní doporučená dávka 0,25 mg jednou denně. Tato dávka může být v případě potřeby individuálně upravována zvyšováním o 0,25 mg jednou denně, ne častěji než obden. Optimální dávka pro většinu pacientů představuje 0,5 mg jednou denně. Pro některé pacienty však může být vhodná dávka od 0,25 mg jednou denně, zatímco pro jiné 0,75 mg jednou denně.

Jako u každé symptomatické léčby je zapotřebí pokračování léčby přípravkem MEDORISPER průběžně hodnotit a posuzovat nutnost další léčby.

MEDORISPER se nedoporučuje u dětí mladších než 5 let, protože u této poruchy není u dětí do 5 let žádná zkušenost.

Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin vykazují nižší schopnost eliminovat účinnou antipsychotickou složku než dospělí s normální funkcí ledvin. Pacienti s poruchou funkce jater vykazují zvýšené plazmatické koncentrace volné frakce risperidonu.

Nezávisle na indikaci by měly být u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater sníženy úvodní a následné dávky na polovinu a zpomalena titrace dávky.

MEDORISPER by měl být u těchto skupin pacientů užíván s opatrností.

Způsob podání

MEDORISPER je určen k perorálnímu podání. Potrava neovlivňuje absorpci přípravku MEDORISPER.

Pro ukončení léčby se doporučuje postupné snižování dávky. Po náhlém vysazení vysokých dávek antipsychotických léčivých přípravků byly velmi vzácně popsány abstinenční příznaky, které zahrnovaly nauzeu, zvracení, pocení a nespavost (viz bod 4.8). Může se také vyskytnout návrat psychotických příznaků a bylo hlášeno nebezpečí mimovolních pohybů (jako akatizie, dystonie a dyskineze).

Převádění z léčby ostatními antipsychotiky.

V lékařsky odůvodněných případech se doporučuje předchozí medikaci postupně snižovat a současně zavádět léčbu přípravkem MEDORISPER. Pacienty dosud léčené depotními antipsychotiky lze v lékařsky odůvodněných případech převádět na MEDORISPER namísto příští plánované injekce. Nutnost pokračování zavedené medikace antiparkinsoniky je zapotřebí průběžně posuzovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Starší pacienti s demencí

Zvýšení mortality u starších osob s demencí

V meta-analýze 17 kontrolovaných klinických studií atypických antipsychotik včetně risperidonu, byla u starších pacientů s demencí léčených atypickými antipsychotiky ve srovnání s placebem zaznamenána zvýšená mortalita. V klinických studiích kontrolovaných placebem s risperidonem byla v této populaci incidence mortality 4,0 % u pacientů léčených risperidonem ve srovnání s 3,1 % u skupiny léčené placebem. Poměr odds ratio (95% interval spolehlivosti) byl 1,21 (0,7, 2,1). Průměrný věk (rozpětí)

pacientů, kteří zemřeli, byl 86 let (rozpětí 67–100). Údaje ze dvou velkých observačních studií ukázaly, že u starších osob s demencí léčených klasickými antipsychotiky je nepatrně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s osobami, které léčeny nejsou. Neexistují dostatečné údaje, aby bylo možno přesně určit zvýšení tohoto rizika, a příčina tohoto zvýšeného rizika není známa. Do jaké míry lze nálezy zvýšené úmrtnosti v observačních studiích spojit s antipsychotiky oproti některým charakteristikám pacientů není jasné.

Současné užívání furosemidu

V placebem kontrolovaných klinických studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byla mortalita ve skupině s furosemidem a risperidonem vyšší (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozpětí 75–97) než při léčbě samotným risperidonem (3,1 %; průměrný věk 84 let, rozpětí 70–96) nebo samotným furosemidem (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozpětí 67–90). Zvýšená mortalita pacientů léčených furosemidem spolu s risperidonem byla shledána u dvou ze čtyř klinických studií. Současné užívání risperidonu s dalšími diuretiky (hlavně thiazidovými diuretiky užívanými v nízké dávce) nebylo s podobnými nálezy spojeno.

Patofyziologický mechanismus k vysvětlení tohoto jevu není znám a žádná konzistentní příčina úmrtí nebyla zjištěna. Přesto však je zapotřebí věnovat této kombinaci nebo současnému podávání dalších vysoce účinných diuretik zvýšenou pozornost a před zahájením léčby touto kombinací posoudit riziko a prospěch. Incidence mortality u pacientů užívajících současně s risperidonem jiná diuretika nebyla zvýšena. Nezávisle na léčbě byla obecným rizikovým faktorem mortality dehydratace, a je proto zapotřebí jí u starších pacientů s demencí zamezit.

Cerebrovaskulární nežádoucí příhody (CVAE)

Přibližně trojnásobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích příhod bylo pozorováno v randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí léčených některými atypickými antipsychotiky. Data vyplývající ze šesti placebem kontrolovaných studií s risperidonem u převážně starších pacientů (>65 let) s demencí ukazují, že cerebrovaskulární nežádoucí účinky (závažné i nezávažné, kombinované) se vyskytly u 3,3 % (33/1 009) pacientů léčených risperidonem a u 1,2 % (8/712) pacientů, kteří užívali placebo. Poměr odds ratio činil (při 95% intervalu spolehlivosti) 2,96 (1,34; 7,50). Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani pro jiná antipsychotika nebo další populace pacientů. U pacientů s rizikovými faktory pro cerebrovaskulární příhodu je nutno MEDORISPER používat s opatrností.

Riziko CVAE bylo významně zvýšeno u pacientů s demencí smíšeného nebo vaskulárního typu ve srovnání s Alzheimerovou demencí. Proto pacienti s jinými typy demence než Alzheimerovou nemají být léčeni risperidonem.

Lékař by měl posoudit rizika a přínosy použití přípravku MEDORISPER u starších pacientů s demencí a vzít v úvahu rizikové faktory pro cerebrovaskulární příhodu u konkrétního pacienta. Pacient/osoba poskytující péči by měli být upozorněni, aby neprodleně hlásili známky a příznaky možných cerebrovaskulárních příhod jako je náhlá slabost nebo znecitlivění ve tváři, horních nebo dolních končetinách a obtíže s řečí nebo poruchy vidění. V takovém případě by měly být neprodleně posouzeny všechny léčebné možnosti, včetně vysazení risperidonu.

MEDORISPER je možno u přetrvávající agrese u pacientů s Alzheimerovou demencí použít pouze krátkodobě jako náhrada nefarmakologických přístupů, které měly pouze omezenou nebo žádnou účinnost a existuje-li potenciální riziko sebepoškození nebo poškození ostatních.

Pacienty je nutno opakovaně kontrolovat a nutnost léčby opakovaně přehodnocovat.

Ortostatická hypotenze

Vzhledem k blokádě alfa-aktivity způsobené risperidonem může docházet k (ortostatické) hypotenzi, zvláště během počáteční titrační fáze. V post-marketingu byla pozorována významná hypotenze při současném podávání risperidonu a antihypertenziv. MEDORISPER by měl být podáván s opatrností pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. při srdečním selhání, infarktu myokardu, poruchách vodivosti, dehydrataci, hypovolémii nebo cerebrovaskulárním onemocnění); zde je zapotřebí dávky postupně titrovat dle doporučení (viz bod 4.2). Pokud se v průběhu léčby vyskytne hypotenze, je zapotřebí snížit dávkování.

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U antipsychotik, včetně risperidonu, byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla během postmarketingového sledování hlášena velmi vzácně (<1/10 000 pacientů).

Pacienti s anamnézou klinicky signifikantního nízkého počtu bílých krvinek nebo lékem vyvolané leukopenie/neutropenie mají být během několika prvních měsíců léčby monitorováni a při prvních projevech klinicky významného poklesu bílých krvinek v nepřítomnosti jiných příčinných faktorů má být zváženo ukončení léčby přípravkem MEDORISPER.

Pacienti s klinicky signifikantní neutropenií mají být pečlivě sledováni na přítomnost horečky či jiných symptomů či projevů infekce a při výskytu takových symptomů či projevů neprodleně léčeni. Pacienti se závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů < $1 \times 10^9/l$) by měli MEDORISPER vysadit a počet leukocytů má být sledován až do návratu k normálu.

Tardivní dyskineze/Extrapyramidové příznaky (TD/EPS)

Léčba přípravky s antagonistickým účinkem na dopaminové receptory je spojena s rizikem rozvoje tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolnými pohyby, především svalů jazyka a/nebo obličeje. Nástup extrapyramidových příznaků je rizikovým faktorem pro tardivní dyskinezi. Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, mělo by být posouzeno vysazení všech antipsychotik.

Opatrnost je nutná u pacientů, kteří současně užívají psychostimulancia (např. methylfenidát) a risperidon, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou přípravků se mohou objevit extrapyramidové příznaky. Doporučuje se postupné vysazení léčby stimulanciem (viz bod 4.5).

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při léčbě antipsychotiky byl rovněž popsán neuroleptický maligní syndrom projevující se hypertermií, svalovou rigiditou, vegetativní labilitou, poruchami vědomí a zvýšenými plazmatickými hladinami kreatinfosfokinázy. K dalším příznakům může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní ledvinové selhání. Při výskytu uvedených příznaků je nutné vysadit všechna antipsychotika včetně přípravku MEDORISPER.

Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování antipsychotik včetně přípravku MEDORISPER pacientům trpícím Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho (DLB) tělísky by měli lékaři posoudit poměr rizika a prospěchu. Parkinsonova choroba se s risperidonom může zhoršit. U obou skupin může být zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšená citlivost k antipsychotikům; tyto pacienti byli vyloučeni z klinických hodnocení. K projevům této zvýšené citlivosti může patřit zmatenost, otupělost, posturální nestabilita s častými pády doprovázející extrapyramidové příznaky.

Hyperglykemie a diabetes mellitus

V průběhu léčby risperidonom byly ve velmi vzácných případech hlášeny hyperglykémie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu. V některých případech byl hlášen předchozí přírůstek tělesné hmotnosti, což mohlo být spouštěcím faktorem. Spojení s ketoacidózou bylo hlášeno velmi vzácně a spojení s diabetickým kómatem vzácně. Doporučuje se příslušné klinické monitorování v souladu s užívanými doporučeními pro antipsychotika. U pacientů léčených jakýmkoli atypickým antipsychotikem, včetně přípravku MEDORISPER, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako jsou polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienty s diabetem je nutno pravidelně monitorovat na zhoršení kontroly hladiny glukosy.

Přírůstek tělesné hmotnosti

Při užívání risperidonu byly hlášeny významné přírůstky tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

Hyperprolaktinemie

Hyperprolaktinemie je častý nežádoucí účinek během léčby risperidonom. Je doporučeno stanovit hladinu prolaktinu v plazmě u pacientů s prokázanými nežádoucími účinky spojenými s prolaktinem (např. gynekomastie, menstruační poruchy, anovulace, poruchy fertility, snížení libida, poruchy erekce a galaktorea).

Studie na tkáňových kulturách ukazují, že buněčný růst v lidských nádorech prsu může být stimulován prolaktinem. Ačkoli dosud nebyla v klinických a epidemiologických studiích prokázána přímá souvislost s podáváním antipsychotik, u pacientů s příslušnou anamnézou je nutno postupovat opatrně. U pacientů s existující hyperprolaktinemií a u pacientů s dokumentovanými tumory závislými na prolaktinu je nutno MEDORISPER používat s opatrností.

Prodloužení QT

Prodloužení QT intervalu bylo velmi vzácně hlášeno v post-marketingu. Jako u jiných antipsychotik je nutno při předepisování risperidonu postupovat opatrně u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze, při bradykardii nebo poruchách elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hypomagnesemie), protože risperidon může při současném užívání přípravků, které prodlužují QT interval, zvýšit riziko arytmogenního účinku.

Křeče

MEDORISPER je nutno používat opatrně u pacientů s křečemi v anamnéze nebo u jiných stavů, které potenciálně snižují křečový práh.

Priapismus

Během léčby přípravkem MEDORISPER se může objevit priapismus vzhledem k bloádě alfa-adrenergního účinku risperidonem.

Regulace tělesné teploty

Antipsychotikům je přisuzována vlastnost rušit schopnost těla snižovat tělesnou teplotu. Pacientům, u kterých dojde k okolnostem přispívajícím ke zvýšení tělesné teploty, např. intenzivní cvičení, vystavení extrémním teplotám, současná léčba přípravky s anticholinergní aktivitou nebo dehydratací, je při předepisování přípravku MEDORISPER nutno věnovat příslušnou péči.

Antiemetický účinek

V předklinických studiích s risperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u lidí, může maskovat příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy, jako je střevní neprůchodnost, Reyeův syndrom a nádor na mozku.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají oproti dospělým s normální funkcí ledvin sníženou schopnost eliminovat aktivní antipsychotickou frakci. Pacienti s poruchou funkce jater vykazují zvýšené plazmatické koncentrace volné frakce risperidonu (viz bod 4.2).

Žilní tromboembolismus

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby přípravkem MEDORISPER tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky

Syndrom plovoucí duhovky (IFIS) byl pozorován během operace šedého zákalu u pacientů léčených léky s alfa-1a adrenergními antagonistickými účinky včetně risperidonu (viz bod 4.8).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací během operace a po ní. Současné nebo předchozí užívání léků s alfa-1a-adrenergními antagonistickými účinky má být operátorovi známo ještě před operací. Potenciální přínos přerušení alfa-1 blokující terapie před operací šedého zákalu nebyl stanoven a je třeba jej posoudit z hlediska rizika vysazení antipsychotické terapie.

Pediatrická populace

Před předepsáním risperidonu dítěti nebo mladistvému s poruchou chování je nutno pečlivě zhodnotit fyzikální a sociální příčiny agresivního chování jako je bolest nebo nepatřičné požadavky okolí.

Sedativní účinek risperidonu je nutno u této populace důkladně monitorovat vzhledem k možnému vlivu na schopnost učit se. Změna doby podávání risperidonu může u dětí a mladistvých zlepšit vliv na útlum pozornosti.

Risperidon byl spojován se středními přírůstky na tělesné hmotnosti a body mass indexu (BMI). U pacientů se doporučuje před zahájením léčby změřit tělesnou hmotnost a dále ji pravidelně sledovat. Změny výšky v dlouhodobé otevřené extenzní studii byly v rámci očekávaných věku příslušných norem. Dlouhodobý vliv risperidonu na sexuální zrání a růst nebyl plně vyhodnocen.

Vzhledem k potenciálnímu vlivu hyperprolaktinémie na růst a sexuální zrání u dětí a mladistvých je nutno uvážit pravidelné klinické posouzení endokrinologického stavu, včetně stanovení výšky, hmotnosti, sexuální zralosti, monitorování menstruace a jiných účinků potenciálně spojených s prolaktinem.

Výsledky z malé post-marketingové observační studie ukázaly, že jedinci ve věkovém rozmezí 8–16 let, kteří užívali risperidon, byli v průměru přibližně o 3,0 až 4,8 cm vyšší než ti, kteří užívali jinou atypickou antipsychotickou léčbu. Tato studie nebyla dostatečná ke stanovení, zda měla expozice risperidonu nějaký vliv na konečnou tělesnou výšku v dospělosti, nebo zda byl výsledek způsoben přímým účinkem risperidonu na růst kostí, nebo účinkem základního onemocnění na růst kostí nebo důsledek efektivnější kontroly základního onemocnění s následným vzestupem lineárního růstu.

Během léčby risperidonom je nutno provádět pravidelná vyšetření extrapyramidových symptomů a jiných poruch hybnosti.

Specifická doporučení pro dávkování u dětí a mladistvých jsou uvedena v bodu 4.2.

Pomocné látky

Potahované tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

MEDORISPER 2 mg obsahuje oranžovou žlut (E110). Může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce související s farmakodynamikou

Přípravky prodlužující QT interval

Stejně jako u jiných antipsychotik je nutná opatrnost při předepisování risperidonu spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika (např. chinidin, disopyramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyklickými antidepresivy (např. amitriptylin), tetracyklickými antidepresivy (např. maprotilin), některými antihistaminiky, jinými antipsychotiky, některými antimalariky (např. chinin a meflochin) a přípravky způsobujícími poruchu elektrolytové rovnováhy (hypokalemii, hypomagnesemii), bradykardii nebo přípravky, které inhibují metabolismus risperidonu v játrech. Tento seznam je příkladný, nikoli úplný.

Centrálně účinkující přípravky a alkohol

Risperidon je nutno používat opatrně v kombinaci s dalšími centrálně účinkujícími léčivými přípravky včetně alkoholu, opiátů, antihistaminik a benzodiazepinů vzhledem ke zvýšenému riziku sedace.

Levodopa a agonisté dopaminu

MEDORISPER může zeslabit účinek levodopy a jiných agonistů dopaminu. Je-li tato kombinace nutná, zejména v konečném stadiu Parkinsonovy choroby, je nutno předepsat nejnižší účinnou dávku obou přípravků.

Antihypertenziva

V post-marketingovém období byla při současném používání risperidonu a antihypertenziv pozorována klinicky významná hypotenze.

Psychostimulancia

Současné užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) a risperidonu může vést ke vzniku extrapyramidových příznaků po změně jedné léčby nebo obou (viz bod 4.4).

Paliperidon

Současné užívání perorálního risperidonu s paliperidonom se nedoporučuje, protože paliperidon je účinným metabolitem risperidonu a jejich kombinace může vést ke zvýšené expozici antipsychotické frakce.

Interakce související s farmakokinetikou

Potrava neovlivňuje absorpci risperidonu.

Risperidon je metabolizován převážně prostřednictvím CYP2D6 a v menší míře prostřednictvím CYP3A4. Jak risperidon, tak i jeho aktivní metabolit 9-hydroxy-risperidon jsou substráty P-glykoproteinu (P-gp). Látky, které ovlivňují aktivitu CYP2D6 nebo silné inhibitory nebo induktory aktivity CYP3A4 a/nebo P-gp mohou mít účinek na farmakokinetiku účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Silné inhibitory CYP2D6

Současné podávání risperidonu se silným inhibitorem CYP2D6 může zvýšit plazmatické koncentrace risperidonu, ale méně už koncentrace účinné antipsychotické frakce. Vyšší dávky silného inhibitoru CYP2D6 mohou zvýšit koncentraci účinné antipsychotické frakce risperidonu (např. paroxetin, viz níže). Předpokládá se, že jiné inhibitory CYP2D6, jako je chinidin, mohou mít vliv na plazmatické koncentrace risperidonu podobným způsobem. Při zahájení či ukončení léčby a současném užívání paroxetinu, chinidinu nebo jiného silného inhibitoru CYP2D6, zvláště při vyšších dávkách, má lékař přehodnotit dávkování risperidonu.

Inhibitory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu

Současné užívání risperidonu spolu se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo inhibitory P-gp může podstatně zvýšit plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Pokud je zahájena nebo ukončena léčba současně užívaným itrakonazolem a/nebo jiným silným inhibitorem CYP3A4 a/nebo P-gp, má lékař přehodnotit dávkování risperidonu.

Induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu

Současné užívání risperidonu spolu se silnými induktory CYP3A4 a/nebo induktory P-gp může snížit plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Pokud je zahájena nebo ukončena léčba současně užívaným karbamazepinem a/nebo jiným silným induktorem CYP3A4 a/nebo P-gp, má lékař přehodnotit dávkování risperidonu. Účinky induktorů CYP3A4 se projevují v závislosti na čase a může trvat nejméně 2 týdny od zahájení léčby do dosažení maximálního účinku. Naopak při ukončení léčby může trvat nejméně 2 týdny, než indukce CYP3A4 poklesne.

Léky s vysokou vazbou na proteiny

Pokud je risperidon užíván spolu s přípravky s vysokou vazbou na proteiny, není klinicky relevantní vytlačení z vazby na plazmatické bílkoviny ani u jednoho z léků.

Při současném podávání těchto přípravků je třeba nahlédnout do informací o přípravku pro informace o způsobu metabolismu a možné potřebě úpravy dávkování.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Relevance výsledků z těchto studií u pediatrické populace není známa.

Současné užívání psychostimulantů (např. methylfenidátu) spolu s risperidonom u dětí a dospívajících neovlivnilo farmakokinetiku a účinnost risperidonu.

Příklady

Příklady přípravků, které se mohou potenciálně ovlivňovat, nebo u kterých nebyly prokázány interakce s risperidonom jsou uvedeny níže:

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku risperidonu

Antibakteriální látky

- Erythromycin, mírný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp nemění farmakokinetiku risperidonu a účinné antipsychotické frakce.
- Rifampicin, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp snižuje plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce.

Anticholinesterázy

- Donepezil a galantamin, oba substráty CYP2D6 a CYP3A4, nevykazují klinicky významný účinek na farmakokinetiku risperidonu ani účinné antipsychotické frakce.

Antiepileptika

- Karbamazepin, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp prokazatelně snižuje plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Podobné účinky mohou být pozorovány např. u fenytoinu a fenobarbitalu, které také indukují jaterní enzym CYP3A4, stejně jako P-glykoprotein.
- Topiramát mírně snižuje biologickou dostupnost risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce. Proto není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

Antimykotika

- Itrakonazol, silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v dávce 200 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce přibližně o 70 % při dávce risperidonu 2 až 8 mg/den.
- Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v dávce 200 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu a snižuje plazmatické koncentrace 9- hydroxy-risperidonu.

Antipsychotika

- Fenothiaziny mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce.

Antivirotika

- Inhibitory proteázy: nejsou dostupné údaje z oficiálního hodnocení, nicméně vzhledem k tomu, že ritonavir je silným inhibitorem CYP3A4 a slabým inhibitorem CYP2D6, mohou ritonavir a ritonavirem zesílené inhibitory proteázy zvýšit koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Betablokátory

- Některé betablokátory mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce.

Blokátory kalciových kanálů

- Verapamil, mírný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu a účinné antipsychotické frakce.

Gastrointestinální přípravky

- Antagonisté H2-receptorů: cimetidin a ranitidin, oba slabé inhibitory CYP2D6 a CYP3A4, zvyšují biologickou dostupnost risperidonu, pouze minimálně však zvyšují dostupnost účinné antipsychotické frakce.

SSRI a tricyklická antidepresiva

- Fluoxetin, silný inhibitor CYP2D6, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu, ale méně už účinné antipsychotické frakce.
- Paroxetin, silný inhibitor CYP2D6, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu, ale při dávce do 20 mg/den už méně koncentrace účinné antipsychotické frakce. Vyšší dávky paroxetinu však mohou zvýšit plazmatickou koncentraci i u účinné antipsychotické frakce.

- Tricyklická antidepresiva mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, ale nikoli účinné antipsychotické frakce. Amitriptylin neovlivňuje farmakokinetiku risperidonu ani účinné antipsychotické frakce.
- Sertralin, slabý inhibitor CYP2D6, a fluvoxamin, slabý inhibitor CYP3A4, v dávce až do 100 mg/den nejsou spojovány s klinicky významnými změnami v koncentracích účinné antipsychotické frakce risperidonu. Nicméně denní dávky sertralinu nebo fluvoxaminu vyšší než 100 mg/den mohou zvýšit koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.

Účinky risperidonu na farmakokinetiku ostatních přípravků

Antiepileptika

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku valproátu nebo topiramátu.

Antipsychotika

- Aripiprazol, substrát CYP2D6 a CYP3A4: risperidon v tabletách nebo injekcích neovlivňuje farmakokinetiku aripiprazolu a jeho aktivního metabolitu dehydroaripiprazolu.

Digitalisové glykosidy

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu.

Lithium

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku lithia.

Současné užívání risperidonu s furosemidem

- Viz bod 4.4 týkající se zvýšené úmrtnosti starších pacientů s demencí, užívajících současně furosemid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání risperidonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Risperidon nebyl teratogenní ve studiích na zvířatech, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Novorozenci vystavení účinku antipsychotik (včetně risperidonu) v průběhu třetího trimestru těhotenství mohou být ohroženi nežádoucími účinky včetně extrapyramidových symptomů a/nebo abstinenčních příznaků. Tyto účinky mohou být různě závažné a mohou se lišit dobou trvání po porodu. Byly hlášeny agitace, hypertonie, hypotonie, třes, ospalost, dušnost nebo porucha krmení. Proto je třeba novorozence pečlivě sledovat. MEDORISPER by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Je-li nutné přerušit léčbu během těhotenství, nesmí se léčba ukončit náhle.

Kojení

Ve studiích na zvířatech byl risperidon i 9-hydroxy-risperidon vylučován do mléka. Bylo prokázáno, že se risperidon a 9-hydroxy-risperidon vylučují v malém množství také do lidského mateřského mléka. O nežádoucích účincích na kojené děti nejsou dostupné údaje. Výhody kojení by proto měly být posouzeny oproti potenciálnímu riziku pro dítě.

Fertilita

Stejně jako další léčivé přípravky, které antagonizují dopaminové D2 receptory, zvyšuje MEDORISPER hladinu prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačit GnRH hypotalamu, což může vést ke snížení sekrece gonadotropinu v hypofýze. To pak může inhibovat reprodukční funkci poškozením gonadální steroidogeneze u žen i mužů.

V neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

MEDORISPER má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem k jeho účinku na nervový systém a účinku na zrak (viz bod 4.8). Proto by pacienti měli být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (výskyt $\geq 10\%$) jsou: Parkinsonismus, sedace/somnolence, bolest hlavy a nespavost.

Nežádoucí účinky, které se zdají být závislé na dávce, zahrnují parkinsonismus a akatizii.

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené z klinických hodnocení a post-marketingové zkušenosti s risperidonem podle kategorie četností z klinických hodnocení s risperidonem. Používána je následující terminologie a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace		pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močových cest, infekce ucha, chřipka	infekce dýchacích cest, cystitida, infekce oka, tonsilitida, onychomykóza, celulitida, lokalizovaná infekce, virová infekce, akrodermatitida, zánět středního ucha	infekce, chronický zánět středního ucha	
Poruchy krve a lymfatického systému			neutropenie, snížení počtu bílých krvinek, trombocytopenie, anemie, snížení hematokritu, zvýšení počtu eozinofilů, snížená hladina hemoglobinu	agranulo- cytóza ^c , granulo- cytopenie	
Poruchy imunitního systému			hypersensitivita	anafylaktická reakce ^c , léková hypersensitiv ita	
Endokrinní poruchy		hyperpro- laktinemie ^a		nepřiměřená sekrece antidiuretické ho hormonu, přítomnost glukosy v moči	
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti	diabetes mellitus ^b , hyperglykemie, polydipsie, snížení tělesné hmotnosti,	otrava vodou ^c , hypo- glykemie,	diabetická ketoacidóza

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
		k jídlu, snížení chuti k jídlu	anorexie, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	hyper- insulinemie ^c , zvýšení hladin triglyceridů v krvi	
Psychiatrické poruchy	nespavost ^d	porucha spánku, agitovanost, deprese, úzkost	mánie, stav zmatenosti, snížení libida, nervozita, noční můry, apatický stav	katatonie, somnambulism us, porucha příjmu potravy spojená se spánkem (SRED), otupělost, anorgasmie	
Poruchy nervového systému	sedace/ somnolence, parkinso- nismus ^d , bolest hlavy	akatzie ^d , dystonie ^d , závrť, dyskineze ^d , tremor, letargie	tardivní dyskineze, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty, ztráta vědomí, snížená úroveň vědomí, konvulze ^d , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, porucha rovnováhy, abnormální koordinace, posturální závrť, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie, tranzitorní ischemická ataka, hypersomnie, cévní mozková příhoda, porucha řeči	neuro- leptický maligní syndrom, cerebrovasku lární porucha, diabetické kóma, titubace hlavy, porucha pohybového aparátu	
Poruchy oka		rozmazané vidění, zánět spojivek	fotofobie, suché oko, zvýšená tvorba slz, oční hyperemie	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, tvorba ospalků, syndrom plovoucí duhovky (per- operační) ^c , snížená ostrost vidění	
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha		

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Srdeční poruchy		tachykardie	fibrilace síní, atrioventrikulární blokáda, poruchy vedení vzruchu, prodloužení intervalu QT na EKG, bradykardie, abnormální EKG, palpitace, blok Tawarova raménka, sinusová bradykardie	sinusová arytmie	
Cévní poruchy		hypertenze, plicní embolie, žilní trombóza	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe, faryngo- laryngeální bolest, kašel, epistaxe, kongesce nosní sliznice	aspirační pneumonie, plicní kongesce, kongesce dýchacího traktu, šelesty, sípání, dysfonie, poruchy dýchání	syndrom spánkové apnoe, hyper- ventilace	
Gastro- intestinální poruchy		bolest břicha, břišní diskomfort, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů, žaludeční obtíže	inkontinence stolice, fekalom, gastroenteritida, dysfagie, nadýmání, gastritida	pankreatitida, obstrukce střeva, otok jazyka, cheilitida, otok rtu	ileus
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka, erytém	kopřivka, svědění, alopecie, hyperkeratóza, ekzém, suchá kůže, změna barvy kůže, akné, seboroická dermatitida, kožní onemocnění, kožní léze, angioedém	léková erupce, lupy	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		svalové křeče, muskulo- skeletální bolest, bolest zad, artralgie, bolest končetin	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, abnormální držení těla, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolest krku, myalgie,	rhabdo- myolýza	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
			svalové bolesti hrudníku		
Poruchy ledvin a močových cest		inkontinence moči, enuréza	polakisurie, retence moči, dysurie		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				syndrom z vysazení léku u novorozenců ^c	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			erекtilní dysfunkce, porucha ejakulace, amenorea, poruchy menstruace ^d , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsou, prsní diskomfort, vaginální výtok	priapismus ^c , zpoždění menstruace, přeplnění prsů, zvětšení prsů, výtok z prsu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		edém ^d , pyrexie, bolest na hrudi, astenie, únava, bolest	otok obličeje, zimnice, zvýšená tělesná teplota, abnormální chůze, žízeň, bolest na hrudi, malátnost, abnormální pocit, diskomfort, netečnost, onemocnění podobné chřipce	hypotermie, snížení tělesné teploty, chladné končetiny, abstinenční syndrom, indurace ^c	
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení hladiny transamináz, zvýšení hladiny gammaglutamyl- transferázy, zvýšení hladiny jaterních enzymů	žloutenka	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pád	bolest při podání		

^a Hyperprolaktinémie může v některých případech vést ke gynekomastii, poruchám menstruace, amenoree a galaktoree.

^b V placebem kontrolovaných hodnoceních byl diabetes mellitus hlášen u 0,18 % risperidonem léčených pacientů ve srovnání s 0,11 % ve skupině s placebem. Celkový výskyt ze všech klinických hodnocení byl u pacientů léčených risperidonem 0,43 %.

^c Nebylo pozorováno v klinických hodnoceních s risperidonem, ale při post-marketingovém používání risperidonu.

^d Mohou se objevit extrapyramidové příznaky: **Parkinsonismus** (hypersekrece slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, fenomén ozubeného kola, bradykineze, hypokineze, ztuhlost obličejových svalů, svalové napětí, akineze, ztuhlost šíje, svalová ztuhlost, parkinsonská chůze a abnormální glabellární reflex, parkinsonský klidový třes), **akatizie** (akatizie, neklid, hyperkineze a syndrom neklidných nohou), třes, **dyskineze** (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystonie.

Dystonie zahrnuje dystonii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové kontrakce, svalové kontrakce, blefarospasmus, okulogyraci, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus. Je nutno poznamenat, že je zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí být nutně extrapyramidového původu. **Insomnie** zahrnuje iniciální insomnii, střední insomnii; **Konvulze** zahrnují konvulze typu Grand mal; **Menstruační poruchy** zahrnují nepravidelnou menstruaci, oligomenoreu; **Otok** zahrnuje celkový otok, periferní otok, dŕlkový edém.

Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem obsahujících paliperidon

Paliperidon je účinným metabolitem risperidonu, proto se profily nežádoucích účinků obou látek (jak perorálních, tak injekčních lékových forem) prolínají. Kromě výše uvedených nežádoucích účinků byly při užívání přípravků s paliperidonom navíc pozorovány následující nežádoucí účinky, které lze očekávat také u risperidonu.

Srdeční poruchy: Syndrom posturální ortostatické tachykardie

Účinky třídy

Podobně jako u jiných antipsychotik byly po uvedení na trh hlášeny velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu. Další účinky na srdce spojené s touto skupinou přípravků hlášené u antipsychotik, které prodlužují QT interval, zahrnují ventrikulární arytmií, ventrikulární fibrilaci, ventrikulární tachykardii, náhlé úmrtí, zástavu srdce a torsade de pointes.

Žilní tromboembolismus

V souvislosti s použitím antipsychotik byly hlášeny případy žilního tromboembolismu včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy - frekvence není známa.

Přírůstek na tělesné hmotnosti

Podíl pacientů se schizofrenií léčených risperidonom a placebem, kteří dosáhli přírůstku na tělesné hmotnosti $\geq 7\%$, byl porovnán v souhrnné analýze 6–8týdenních placebem kontrolovaných klinických hodnocení; závěrem byl statisticky významně větší přírůstek na tělesné hmotnosti u pacientů léčených risperidonom (18 %) oproti placebo (9 %). V souhrnné analýze třítydenních studií u dospělých pacientů s akutní máníí byl výskyt přírůstku na tělesné hmotnosti $\geq 7\%$ v závěru studie srovnatelný u skupiny s risperidonom (2,5 %) a u skupiny s placebem (2,4 %) a byl mírně vyšší u skupiny s aktivní kontrolou (3,5 %).

V populaci dětí a mladistvých s poruchami chování a jinými disruptivními poruchami chování byl v dlouhodobých klinických studiích střední nárůst tělesné hmotnosti 7,3 kg po 12 měsících léčby. Očekávaný přírůstek na tělesné hmotnosti normálních dětí mezi 5–12 lety je 3 až 5 kg za rok. Mezi 12–16 rokem věku je přírůstek na tělesné hmotnosti 3 až 5 kg za rok zachován u dívek, zatímco u chlapců je přírůstek přibližně 5 kg za rok.

Další informace u zvláštních populací

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny s vyšším výskytem u starších pacientů s demencí nebo pediatrických pacientů než u dospělé populace, jsou uvedeny níže:

Starší pacienti s demencí

Frekvence transientních ischemických příhod a cerebrovaskulárních příhod hlášených jako nežádoucí účinky v klinických hodnoceních u starších pacientů byly 1,4 %, resp. 1,5 %. Dále byly s frekvencí $\geq 5\%$ a s nejméně dvojnásobnou frekvencí než u dospělé populace hlášeny u starších pacientů s demencí tyto nežádoucí účinky: infekce močových cest, periferní otok, letargie a kašel.

Pediatrická populace

Všeobecně se očekává, že typ nežádoucích účinků u dětí bude podobný jako u dospělých.

U pediatrických pacientů (5 až 17 let) byly s frekvencí $\geq 5\%$ a s nejméně dvojnásobnou frekvencí než v klinických studiích u dospělé populace hlášeny tyto nežádoucí účinky: somnolence/sedace, únava, bolest hlavy, zvýšení chuti k jídlu, zvracení, infekce horních cest dýchacích, kongesce nosní sliznice, bolest břicha, závrať, kašel, pyrexie, tremor, průjem a enuréza.

Vliv dlouhodobé léčby risperidonem na sexuální zrání a výšku nebyl adekvátně studován (viz bod 4.4, část "Pediatrická populace").

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Všeobecně se jedná o příznaky vyplývající z vystupňování známých farmakologických účinků risperidonu. Patří k nim ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze a extrapyramidové symptomy. Při předávkování byly hlášeny případy prolongace QT intervalu a křečí. Torsade de pointes byly hlášeny v souvislosti s kombinovaným předávkováním risperidonem a paroxetinem.

V případě akutního předávkování je zapotřebí zjistit, zda se nejedná o současné předávkování více přípravky.

Léčba

Je nutné udržovat průchodnost dýchacích cest a zajistit adekvátní okysličení a ventilaci. Je možno zvážit rovněž výplach žaludku (po intubaci, je-li pacient v bezvědomí) a podání živočišného uhlí společně s laxativem, pokud byl příjem léčivého přípravku méně než před jednou hodinou. Okamžitě je nutno zahájit monitorování kardiovaskulárních funkcí a udržovat je kontinuálně s cílem detekce možných arytmií.

Specifické antidotum přípravku MEDORISPER není známo, proto je zapotřebí zahájit podpůrnou léčbu. Hypotenzi a cirkulační kolaps je nutno léčit adekvátním způsobem - intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetiky. Při závažných extrapyramidových příznacích by měla být podávána anticholinergika. Pacient by měl být podroben pečlivému lékařskému dohledu a monitorován až do normalizace stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX08

Mechanismus účinku

Risperidon je selektivní monoaminergní antagonist s jedinečnými vlastnostmi. Vyznačuje se vysokou afinitou k serotoninergnímu 5-HT₂ a dopaminergnímu D₂ receptoru. Risperidon se rovněž váže na alfa₁-adrenergní receptory a s nižší afinitou na H₁-histaminové a alfa₂-adrenergní receptory. Risperidon nemá afinitu k cholinergním receptorům. Ačkoliv je risperidon velmi silným D₂ antagonistou, s čímž souvisí jeho terapeutický účinek na pozitivní příznaky schizofrenie, ve srovnání s klasickými antipsychotiky způsobuje nižší útlum psychomotorické aktivity a méně často navozuje katalepsii. Vyvážený centrální serotoninový a dopaminový antagonismus může snižovat pohotovost k nežádoucím extrapyramidovým účinkům a současně rozšiřovat terapeutickou účinnost na negativní a afektivní symptomy schizofrenie.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost a bezpečnost

Schizofrenie

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech studiích s trváním 4 až 8 týdnů, do kterých bylo zahrnuto více než 2 500 pacientů, kteří splňovali DSM-IV kritéria pro schizofrenii. V šestitýdenní placebem kontrolované studii, která zahrnovala titraci risperidonu v dávkách až do 10 mg/den podávaných dvakrát denně, byl risperidon účinnější než placebo v celkovém hodnocení na Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). V osmitýdenní placebem kontrolované klinické studii zahrnující 4 fixní dávky risperidonu (2, 6, 10 a 16 mg/den podávaných dvakrát denně), převýšily všechny čtyři skupiny s risperidonom placebo v celkovém hodnocení na Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). V osmitýdenní studii porovnávající dávky, která zahrnovala pět fixních dávek risperidonu (1, 4, 8, 12 a 16 mg/den podávaných dvakrát denně), převýšily skupiny se 4, 8 a 16 mg risperidonu za den skupinu s 1 mg risperidonu v celkovém hodnocení na PANSS. Ve čtyřtýdenní placebem kontrolované studii porovnávající dávky, která zahrnovala dvě fixní dávky risperidonu (4 a 8 mg/den podávaných jednou denně), převýšily skupiny s oběma dávkami risperidonu placebo v několika PANSS kritériích, včetně celkového PANSS a hodnocení odpovědi (> 20% snížení celkového PANSS skóre). V dlouhodobém hodnocení byli dospělí ambulantní pacienti splňující DSM-IV kritéria pro schizofrenii a klinicky stabilizovaní po nejméně 4 týdny na antipsychotické léčbě randomizováni do skupiny s risperidonom 2 až 8 mg/den nebo haloperidolem na pozorování relapsu po dobu 1 až 2 let. Během srovnávaného období byla doba do relapsu u pacientů léčených risperidonom signifikantně delší než u pacientů s haloperidolem.

Manické epizody u bipolární poruchy

Účinnost monoterapie risperidonom u akutní léčby manických epizod spojených s bipolárními poruchami i byla prokázána ve třech dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích s monoterapií u přibližně 820 pacientů, kteří trpěli bipolární poruchou I, založeno na DSM-IV kritériích. Ve třech studiích byl risperidon v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 3 mg ve dvou studiích a 2 mg v jedné studii) významně účinnější než placebo podle předem stanoveného výstupu, tj. změny od původního stavu v celkovém skóre Young Mania Rating Scale (YMRS) ve 3. týdnu. Sekundární výstupy prokazující účinnost byly konzistentní s primárním výstupem. Procento pacientů s poklesem $\geq 50\%$ celkového YMRS skóre od počátečního stavu do hodnocení po 3. týdnu bylo signifikantně vyšší u risperidonu než u placeba. Jedna z těchto studií zahrnovala i větev s haloperidolem a devítitýdenní dvojité slepou udržovací fází. Účinnost byla zachována po celé devítitýdenní sledované období. Změna celkového YMRS od výchozího stavu se stále zlepšovala a ve 12. týdnu byla srovnatelná pro risperidon a haloperidol. Účinnost risperidonu jako přídatné léčby k stabilizátorům nálady při léčbě akutní mánie byla doložena v jedné ze dvou třítýdenních dvojité slepých studií u přibližně 300 pacientů, kteří splňovali DSM-IV kritéria pro bipolární poruchu I. V jedné třítýdenní studii byl risperidon podáván v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 2 mg/den) spolu s lithiem nebo valproátem; kombinace s risperidonom byla účinnější než samotné lithium nebo valproát v předem stanoveném výstupě, tj. změně od výchozího stavu v celkovém YMRS skóre ve 3. týdnu. Ve druhé třítýdenní studii nebyl risperidon v dávce 1 až 6 mg/den (počáteční dávka 2 mg/den) kombinovaný s lithiem, valproátem nebo karbamazepinem lepší v redukci celkového YMRS skóre než lithium, valproát nebo karbamazepin jako monoterapie. Možným zdůvodněním selhání této studie byla indukce clearance risperidonu a 9-hydroxy-risperidonu karbamazepinem, která vedla k subterapeutickým hladinám risperidonu a 9-hydroxy-risperidonu. Po vyloučení skupiny s karbamazepinem v dodatečné analýze, byl risperidon podaný spolu s lithiem nebo valproátem účinnější ve snížení celkového YMRS skóre než samotné lithium nebo valproát.

Přetrvávající agrese při demenci

Účinnost risperidonu při léčbě behaviorálních a psychologických symptomů deprese (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia = BPSD), které zahrnují poruchy chování jako je agresivita, vzrušení, psychóza, poruchy aktivity a afektivity, byla prokázána ve třech dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích u 1 150 starších pacientů se střední nebo těžkou demencí. Jedna studie byla s fixními dávkami risperidonu 0,5, 1 a 2 mg/den. Dvě studie byly s proměnlivými dávkami, kde byly skupiny s dávkou risperidonu v rozmezí 0,5 až 4 mg/den, resp. 0,5 až 2 mg/den. U risperidonu se prokázala statisticky významná a klinicky důležitá účinnost při léčbě agrese a méně konsistentní

účinnost při léčbě vzrušení a psychózy u starších pacientů s demencí (měřeno pomocí Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] a Cohen Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Léčebný účinek risperidonu nebyl závislý na skóre Mini-Mental State Examination (MMSE) (a tím na závažnosti demence), na sedativních vlastnostech risperidonu, na přítomnosti nebo absenci psychózy a na typu demence, Alzheimerova typu, vaskulární nebo smíšené (viz také bod 4.4).

Pediatrická populace

Porucha chování

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě disruptivního chování (DBD) byla prokázána ve dvou dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích u přibližně 240 pacientů ve věku 5 až 12 let s DSM-IV diagnózou DBD a hraničními intelektuálními funkcemi nebo slabou až střední mentální retardací/poruchou učení. Ve dvou studiích byl risperidon v dávce 0,02 až 0,06 mg/kg/den významně účinnější než placebo v předem stanoveném parametru, tj. změně oproti výchozímu stavu u podstupnice problematického chování v Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) v 6. týdnu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

MEDORISPER tablety dispergovatelné v ústech a perorální roztok jsou bioekvivalentní s přípravkem MEDORISPER potahované tablety. Risperidon je metabolizován na 9-hydroxy-risperidon, který má podobnou farmakologickou účinnost jako risperidon (viz *Biotransformace a eliminace*).

Absorpce

Risperidon je po perorálním podání úplně vstřebán, vrcholových plazmatických koncentrací dosahuje během 1 až 2 hodin. Absolutní biologická dostupnost risperidonu po perorálním podání je 70 % (CV = 25 %). Relativní biologická dostupnost risperidonu z tablet je 94 % (CV = 10 %) ve srovnání s roztokem. Absorpce není ovlivněna potravou a risperidon tak lze užívat s jídlem nebo nalačno. Rovnovážného stavu je u většiny pacientů dosaženo během 1 dne. Rovnovážného stavu

9-hydroxy-risperidonu je dosaženo během 4–5 dní po podání.

Distribuce

Risperidon je rychle distribuován. Distribuční objem činí 1–2 l/kg. V plazmě se risperidon váže na albumin a kyselý alfa₁-glykoprotein. Podíl risperidonu vázaného na plazmatické proteiny představuje 90 %, u 9-hydroxy-risperidonu 77 %.

Biotransformace a eliminace

Risperidon je metabolizován cytochromem CYP2D6 na 9-hydroxy-risperidon, jehož farmakologický účinek je podobný risperidonu. Risperidon a 9-hydroxy-risperidon tvoří účinnou antipsychotickou frakci. CYP2D6 je předmětem genetického polymorfismu. Rychlí CYP2D metabolizátoři přeměňují risperidon na 9-hydroxy-risperidon rychle, zatímco pomalí CYP2D metabolizátoři jej přeměňují mnohem pomaleji. Ačkoli rychlí metabolizátoři mají nižší hladinu risperidonu a vyšší hladinu 9-hydroxy-risperidonu než pomalí metabolizátoři, farmakokinetika kombinace risperidonu a 9-hydroxy-risperidonu (tj. aktivní antipsychotické frakce) po jednorázovém a opakovaném podání je obdobná jak u rychlých tak i pomalých metabolizátorů CYP2D6.

Další cestou metabolizace risperidonu je N-dealkylace. *In vitro* studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že risperidon v klinicky významných koncentracích neinhibuje podstatně metabolismus látek metabolizovaných isoenzymy cytochromu P450 včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5. Jeden týden po podání je 70 % dávky vyloučeno močí a 14 % stolicí. V moči představují risperidon a 9-hydroxy-risperidon 35–45 % dávky. Zbývající podíl tvoří neaktivní metabolity. Po perorálním podání psychotickým pacientům je risperidon eliminován s poločasem přibližně 3 hodiny. Eliminační poločas 9-hydroxy-risperidonu a aktivní antipsychotické frakce činí 24 hodin.

Linearita/nelinearita

Koncentrace risperidonu v plazmě jsou v rámci terapeutického rozmezí odpovídající dávce.

Starší pacienti, poškození jater a ledvin

Studie farmakokinetiky s jednorázovým podáním perorálního risperidonu prokázala u starších pacientů v průměru o 43 % vyšší plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce, o 38 % delší poločas a snížení clearance účinné antipsychotické frakce o 30 %.

U dospělých se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla clearance aktivní složky ~48 % hodnoty clearance u mladých zdravých dospělých. U dospělých se závažnou poruchou funkce ledvin byla clearance aktivní složky ~31 % hodnoty clearance u mladých zdravých dospělých. Poločas aktivní složky byl 16,7 hod. u zdravých mladých dospělých; 24,9 hod. u dospělých se středně závažnou poruchou funkce ledvin (nebo ~1,5krát delší než u mladých dospělých) a 28,8 hod. u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (nebo ~1,7krát delší než u mladých dospělých). U pacientů s jaterní insuficiencí byly plazmatické koncentrace risperidonu normální, ale průměrná volná plazmatická frakce risperidonu byla zvýšena přibližně o 37,1 %.

Clearance po perorálním podání a eliminační poločas risperidonu a jeho aktivní složky u dospělých se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater nebyly významně odlišné od těchto parametrů u mladých zdravých dospělých osob.

Pediatrická populace

Farmakokinetika risperidonu, 9-hydroxy-risperidonu a účinné antipsychotické frakce je u dětí obdobná jako u dospělých.

Pohlaví, rasa a kouření

Analýza farmakokinetiky u populace neprokázala žádný významný vliv pohlaví, rasy nebo kouření na farmakokinetiku risperidonu nebo účinné antipsychotické frakce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích (sub)chronické toxicity, kdy bylo dávkování zahájeno u pohlavně nezralých laboratorních potkanů a psů, byly v závislosti na dávce shledány účinky na samčí a samičí pohlavní ústrojí a mléčné žlázy. Tyto účinky souvisely se zvýšenou hladinou prolaktinu způsobenou bloádou dopaminového D₂ receptoru risperidonem. Studie na tkáňových kulturách dále naznačují, že by buněčný růst v lidských tumorech prsu mohl být stimulován prolaktinem. Risperidon nebyl teratogenní u potkanů a králíků. V reprodukčních studiích s risperidonem u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na páření a na porodní hmotnost a přežití mláďat. U potkanů byla intrauterinní expozice risperidonu spojena s kognitivním deficitem v dospělosti. Další antagonisté dopaminu měli při podání březím zvířatům negativní vliv na učení a motorický vývoj mláďat. Ve studiích toxicity u mláďat potkanů byly pozorovány vyšší mortalita mláďat a zpoždění fyzického vývoje. Ve 40týdenní studii u štěňat bylo zpožděno pohlavní zrání. Růst dlouhých kostí nebyl dotčen u psů při 3,6násobku maximální humánní expozice pro dospívající (1,5 mg/den) na základě posouzení AUC; účinek na dlouhé kosti a pohlavní zrání byly pozorovány při 15násobku maximální humánní expozice pro dospívající.

Risperidon nebyl genotoxický podle celé řady testů. Ve studiích kancerogenity u perorálního podání risperidonu potkanům a myším byl pozorován nárůst adenomu hypofýzy (myši), endokrinního adenomu slinivky (potkani) a adenomu mléčné žlázy (oba druhy). Tyto nádory mohou být spojeny s prodlouženým antagonismem dopamin D₂ a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců pro člověka není znám. *In vitro* a *in vivo* modely na zvířatech ukazují, že vysoké dávky risperidonu mohou způsobit prodloužení QT intervalu, což bylo u pacientů spojováno s teoreticky zvýšeným rizikem torsade de pointes.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádno

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, natrium-lauryl-sulfát, mikrokrystalická celulóza, hypromelosa 2910/15 (E464), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa 2910/5 (E464), oxid titaničitý (E171), propylenglykol, mastek

Další pomocné látky

0,5 mg: Hnědá Opadry: oxid železitý žlutý, červený a černý (E172)

1 mg: Bílá Opadry: oxid titaničitý (E171)

2 mg: Oranžová Opadry: hlinitý lak oranžové žluti (E110)

3 mg: Žlutá Opadry: hlinitý lak chinolinové žluti (E104)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr, krabička

0,5 mg: 20, 30, 50 nebo 60 tablet v krabičce

1 mg: 6, 20, 30, 50, 60 nebo 100 tablet v krabičce

2 mg: 20, 30, 50, 60 nebo 100 tablet v krabičce

3 mg: 20, 30, 50, 60 nebo 100 tablet v krabičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupolis Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

MEDORISPER 0,5 mg potahované tablety: 68/383/06-C

MEDORISPER 1 mg potahované tablety: 68/384/06-C

MEDORISPER 2 mg potahované tablety: 68/385/06-C

MEDORISPER 3 mg potahované tablety: 68/386/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 9. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 2. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 11. 2020