

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDORISPER 1 mg

MEDORISPER 2 mg

MEDORISPER 3 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta MEDORISPER 1 mg obsahuje 1 mg risperidónu.

Jedna tableta MEDORISPER 2 mg obsahuje 2 mg risperidónu.

Jedna tableta MEDORISPER 3 mg obsahuje 3 mg risperidónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tableta MEDORISPER 1 mg obsahuje 118 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta MEDORISPER 2 mg obsahuje 117 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta MEDORISPER 2 mg obsahuje 0,034 mg hlinitého laku žlti oranžovej (E110).

Jedna tableta MEDORISPER 3 mg obsahuje 116 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

MEDORISPER 1 mg: biela, oválna, filmom obalená tableta, s deliacou ryhou na obidvoch stranách.
Veľkosť: 11 x 5,5 mm.

MEDORISPER 2 mg: oranžová, oválna, filmom obalená tableta, s deliacou ryhou na obidvoch stranách. Veľkosť: 11 x 5,5 mm.

MEDORISPER 3 mg: žltá, oválna, filmom obalená tableta, s deliacou ryhou na obidvoch stranách.
Veľkosť: 11 x 5,5 mm.

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MEDORISPER je indikovaný na liečbu schizofrénie.

MEDORISPER je indikovaný na liečbu stredne závažných až závažných manických epizód spojených s bipolárnymi poruchami.

MEDORISPER je indikovaný na krátkodobú liečbu (do 6 týždňov) pretrvávajúcej agresivity u pacientov so stredne závažnou až závažnou demenciou Alzheimerovho typu, ktorí neodpovedajú na nefarmakologické prístupy a u ktorých existuje riziko sebapoškodenia alebo poškodenia ostatných.

MEDORISPER je indikovaný na krátkodobú symptomatickú liečbu (do 6 týždňov) pretrvávajúcej agresivity pri poruchách správania u detí od 5 rokov a dospievajúcich s podpriemernými mentálnymi schopnosťami alebo mentálnou retardáciou diagnostikovaných podľa kritérií DSM-IV, u ktorých závažnosť agresívneho alebo iného asociálneho správania vyžaduje farmakologickú liečbu.

Farmakologická liečba má byť súčasťou komplexnejšieho liečebného programu, vrátane psychosociálnej a výchovnej intervencie. Odporúča sa, aby bol risperidón predpísaný špecialistom na detskú neurológiu a psychiatrom pre deti a dospievajúcich alebo lekárom, ktorý je dobre oboznámený s liečbou porúch správania u detí a dospievajúcich.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Schizofrénia

Dospelí

MEDORISPER sa môže podávať raz alebo dvakrát denne.

Pacienti majú začať s dávkou 2 mg denne. Túto dávku je možné druhý deň zvýšiť na 4 mg. Potom môže zostať dávka nezmenená, alebo sa v prípade potreby ďalej upraví. U väčšiny pacientov sú dostačujúce denné dávky 4 až 6 mg. u niektorých pacientov môže byť vhodná pomalšia titračná fáza a nižšia úvodná a udržiavacia dávka.

Dávky vyššie ako 10 mg/deň nepreukázali vyššiu účinnosť ako dávky nižšie a môžu spôsobovať zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov. Bezpečnosť dávok nad 16 mg/deň nebola overovaná, a preto sa neodporúčajú.

Starší pacienti

Odporúča sa úvodná dávka 0,5 mg dvakrát denne. Toto dávkovanie sa môže individuálne upravovať zvyšovaním po 0,5 mg dvakrát denne až po dávku 1 až 2 mg dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Risperidón sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov so schizofréniou kvôli chýbajúcim údajom o účinnosti.

Manické epizódy v bipolárnej mánii

Dospelí

MEDORISPER sa má podávať jedenkrát denne a to v úvodnej dávke 2 mg risperidónu. Ak je potrebná úprava dávky, je možné tak urobiť v intervale nie kratšom ako 24 hodín a s prírastkom dávky 1 mg na deň. Risperidón sa môže podávať vo flexibilných dávkach v rozmedzí od 1 do 6 mg denne tak, aby bola u každého pacienta optimalizovaná hladina účinnosti a znášanlivosti. Denné dávky risperidónu nad 6 mg neboli u pacientov s manickými epizódami skúšané.

Tak ako pri každej symptomatickej liečbe, ďalšie užívanie lieku MEDORISPER sa má priebežne vyhodnocovať a upravovať.

Starší pacienti

Odporúča sa denná dávka 0,5 mg dvakrát denne. Túto dávku možno individuálne upravovať o 0,5 mg dvakrát denne na 1 až 2 mg dvakrát denne. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti s používaním u starších pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť.

Pediatrická populácia

Risperidón sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov s bipolárnou mániou kvôli chýbajúcim údajom o účinnosti.

Pretrvávajúca agresivita u pacientov so stredne závažnou až závažnou demenciou Alzheimerovho typu
Odporúča sa úvodná dávka 0,25 mg dvakrát denne. Toto dávkovanie sa môže individuálne upravovať podľa potreby zvyšovaním po 0,25 mg dvakrát denne, ale nie častejšie ako každý druhý deň. Pre väčšinu pacientov je optimálna dávka 0,5 mg dvakrát denne. Niektorí pacienti však môžu potrebovať dávky okolo 1 mg dvakrát denne.

MEDORISPER sa nemá pacientom s pretrvávajúcou agresivitou pri demencii Alzheimerovho typu podávať dlhšie ako 6 týždňov. Počas liečby sa majú pacienti často a pravidelne kontrolovať a ďalšia liečba sa má prehodnocovať.

Poruchy správania

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku 5 až 18 rokov

Pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 50 kg sa odporúča úvodná dávka 0,5 mg jedenkrát denne. Toto dávkovanie môže byť v prípade potreby individuálne upravované zvyšovaním o 0,5 mg jedenkrát denne, nie častejšie ako každý druhý deň. Optimálna dávka pre väčšinu pacientov je 1 mg jedenkrát denne. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná dávka 0,5 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo pre iných 1,5 mg jedenkrát denne. Pacientom s telesnou hmotnosťou < 50 kg sa odporúča úvodná dávka 0,25 mg jedenkrát denne. Toto dávkovanie môže byť v prípade potreby individuálne upravované zvyšovaním o 0,25 mg jedenkrát denne, nie častejšie ako každý druhý deň. Optimálna dávka pre väčšinu pacientov je 0,5 mg jedenkrát denne. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná dávka 0,25 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo pre iných 0,75 mg jedenkrát denne.

Tak ako pri každej symptomatickej liečbe, ďalšie užívanie lieku MEDORISPER sa má priebežne vyhodnocovať a upravovať.

Neodporúča sa podávať MEDORISPER deťom mladším ako 5 rokov, pretože pri tejto poruche nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí mladších ako 5 rokov.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšiu schopnosť eliminovať aktívnu antipsychotickú frakciu ako dospelí s normálnou funkciou obličiek. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú vyššiu plazmatickú koncentráciu voľnej frakcie risperidónu.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene, bez ohľadu na indikáciu, úvodná a udržiavacia dávka má byť polovičná a titrácia dávky má byť pomalšia.

U tejto skupiny pacientov sa má MEDORISPER podávať opatrne.

Spôsob podávania

MEDORISPER je určený na perorálne užívanie. Jedlo neovplyvňuje absorpciu lieku MEDORISPER.

Po ukončení liečby sa odporúča postupné vysadzovanie lieku. Po náhlom vysadení vysokých dávok antipsychotických liekov boli veľmi zriedkavo zaznamenané akútne abstinenčné príznaky zahŕňajúce nauzeu, vracanie, potenie a nespavosť (pozri časť 4.8). Môže sa tiež vyskytnúť návrat psychotických príznakov a bolo hlásené objavenie sa mimovoľných pohybov (ako napr. akatízia, dystónia a dyskinéza).

Prechod z iných antipsychotík

Odporúča sa, ak je to z medicínskeho hľadiska vhodné, pri začatí liečby liekom MEDORISPER predchádzajúcu liečbu postupne vysadzovať. Pri zmene liečby z depotných antipsychotík, ak je to medicínsky vhodné, sa odporúča začať liečbu liekom MEDORISPER namiesto podania plánovanej injekcie. Potreba pokračovať v súčasnej liečbe antiparkinsonikami sa má opakovane prehodnocovať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Starší pacienti s demenciou

Zvýšená úmrtnosť u starších ľudí s demenciou

Pri meta-analýze 17 kontrolovaných klinických štúdií atypických antipsychotík vrátane risperidónu bola u starších pacientov s demenciou liečených atypickými antipsychotikami zvýšená mortalita v porovnaní s placebom. V klinických štúdiách kontrolovaných placebom s risperidónom bola u tejto populácie incidencia mortality 4,0 % u pacientov liečených risperidónom v porovnaní s 3,1 % u skupiny s placebom. Pomer odds ratio (95 % interval spoľahlivosti) bol 1,21 (0,7; 2,1). Priemerný vek pacientov, ktorí zomreli, bol 86 rokov (rozpätie 67–100). Údaje z dvoch veľkých observačných štúdií ukázali, že starší ľudia s demenciou, ktorí sú liečení konvenčnými antipsychotikami majú tiež mierne zvýšenie rizika úmrtia v porovnaní s tými, ktorí nie sú liečení. Neexistuje dostatok údajov pre spoľahlivý odhad presnej miery rizika a nie sú známe príčiny zvýšeného rizika. Nie je objasnená miera zvýšenia úmrtnosti v observačných štúdiách nakoľko môže byť pripísaná antipsychotikám a nie niektorým vlastnostiam pacienta.

Súbežné užívanie s furosemidom

V placebom kontrolovanej štúdií s liekom MEDORISPER u starších pacientov s demenciou bola súbežná liečba s furosemidom a risperidónom spojená s vyššou mortalitou (7,3 %; priemerný vek 89 rokov, v rozsahu 75 – 97) v porovnaní s liečbou pacientov samotným risperidónom (3,1 %; priemerný vek 84 rokov, v rozsahu 70 – 96) alebo samotným furosemidom (4,1 %; priemerný vek 80 rokov, v rozsahu 67 – 90). Zvýšená mortalita u pacientov liečených súbežne s furosemidom a risperidónom bola pozorovaná v dvoch zo štyroch klinických štúdií. Súbežné užívanie risperidónu a iných diuretík (najmä tiazidových diuretík užívaných v nízkych dávkach) sa nespájalo s podobnými zisteniami.

Nezistili sa žiadne patofyziologické mechanizmy, ktoré by jasne vysvetľovali tento nález, a nepozoroval sa žiadny zodpovedajúci mechanizmus vedúci k úmrtiu. Aj napriek tomu, je potrebná opatrnosť a pred rozhodnutím, či danú kombináciu použiť, sa má zvážiť pomer rizika a prínosu. U pacientov liečených inými diuretikami v kombinácii s risperidónom sa mortalita nezvýšila. Bez ohľadu na liečbu, dehydratácia bola celkovým rizikovým faktorom mortality, preto u starších pacientov s demenciou je potrebné jej predísť.

Cerebrovaskulárne nežiaduce účinky (CVAE)

Pri niektorých atypických antipsychotikách bolo zaznamenané v randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s demenciou približne 3–násobné zvýšenie rizika srdcovo-cievnych príhod. Spoločné údaje zo šiestich placebom kontrolovaných štúdií s risperidónom hlavne u starších pacientov (>65 rokov) s demenciou preukázali, že CVAE (závažné a nezávažné, kombinované) sa vyskytli u 3,3 % (33/1009) pacientov liečených risperidónom a u 1,2 % (8/712) pacientov s placebom. Miera pravdepodobnosti (95 % presný interval spoľahlivosti) bola 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizmus tohto rizika nie je známy. Nemožno vylúčiť zvýšené riziko u iných antipsychotík alebo v inej populácii pacientov.

MEDORISPER sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi mozgovej príhody.

Riziko CVAE bolo výrazne vyššie u pacientov so zmiešaným alebo vaskulárnym typom demencie v porovnaní s demenciou Alzheimerovho typu. Preto sa pacienti s inými typmi demencie, okrem Alzheimerovej, nemajú liečiť risperidónom.

Lekári majú posúdiť riziko a prínos liečby liekom MEDORISPER u starších pacientov s demenciou, pričom u jednotlivého pacienta treba brať do úvahy rizikové faktory mozgovej príhody.

Pacienti/ošetrojúci personál majú byť poučení, aby ihneď hlásili príznaky potenciálnych CVAE, ako

napríklad náhla slabosť alebo znecitlivenie tváre, rúk alebo nôh a problémy s rečou alebo zrakom. Všetky možnosti liečby, vrátane vysadenia risperidónu, majú byť bezodkladne zvážené.

MEDORISPER sa má používať krátkodobo iba pri liečbe pretrvávajúcich prejavov agresivity u pacientov so stredne závažnou až závažnou demenciou Alzheimerovho typu ako doplnok nefarmakologických prístupov, ktoré mali obmedzený alebo žiadny účinok a keď existuje možné riziko ohrozenia pre nich samotných alebo pre iných.

Pacienti sa majú pravidelne kontrolovať a má sa prehodnocovať potreba ďalšej liečby.

Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na inhibičnú aktivitu risperidónu na alfa-receptorech môže nastať (ortostatická) hypotenzia, najmä v úvodnom období titrovania dávky. V postmarketingovom sledovaní sa klinicky významná hypotenzia pozorovala pri súbežnom použití risperidónu a antihypertenzívnej liečby. MEDORISPER sa má podávať s opatnosťou pacientom s diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením (napr. zlyhávajúce srdce, infarkt myokardu, poruchy prevodového systému, dehydratácia, hypovolémia alebo cerebrovaskulárne ochorenie) a dávkovanie sa má postupne titrovať podľa odporúčenia (pozri časť 4.2).

Ak nastane hypotenzia, treba zvážiť zníženie dávky.

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe antipsychotikami, vrátane risperidónu, boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. V priebehu sledovania po uvedení na trh bola agranulocytóza hlásená veľmi zriedkavo ($< 1/10\,000$ pacientov).

Pacientov s klinicky významným nízkym počtom leukocytov v anamnéze (WBC) alebo s liekom indukovanou leukopéniou/neutropéniou treba sledovať prvých niekoľko mesiacov liečby a ak nie sú prítomné iné kauzálne faktory, treba zvážiť prerušenie liečby liekom MEDORISPER pri prvých známkach klinicky významného poklesu počtu leukocytov.

U pacientov s klinicky významnou neutropéniou treba starostlivo sledovať horúčku a iné prejavy alebo príznaky infekcie a ihneď ich liečiť, ak sa takéto prejavy alebo príznaky objavia. U pacientov so závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov $< 1 \times 10^9/l$) sa má liečba liekom MEDORISPER prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

Tardívna dyskinéza / extrapyramídové symptómy (TD/EPS)

Lieky s vlastnosťami antagonistov dopamínových receptorov sa spájali so vznikom tardívnej dyskinézy charakterizovanej rytmickými mimovoľnými pohybmi, predovšetkým jazyka a/alebo tváre. Nástup extrapyramídových príznakov je rizikovým faktorom pre tardívnu dyskinézu. Pokiaľ sa objavia známky a symptómy tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť prerušenie podávania všetkých liekov s antipsychotickým účinkom. U pacientov, ktorí súbežne užívajú psychostimulanty (napríklad metylfenidát) a risperidón sa vyžaduje opatnosť, pretože pri úprave dávky jedného alebo oboch liekov sa môžu objaviť extrapyramídové symptómy. Odporúča sa postupné ukončenie stimulačnej liečby (pozri časť 4.5).

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Pri liečbe antipsychotikami bol zaznamenaný neuroleptický malígny syndróm, charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou labilitou, poruchami vedomia a zvýšenými hladinami kreatínfosfokinázy. Ďalšími príznakmi môže byť myoglobinúria (rhabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa tieto príznaky vyskytnú, treba ukončiť podávanie všetkých liekov s antipsychotickým účinkom vrátane lieku MEDORISPER.

Parkinsonova choroba a demencia s Lewyho telieskami

Lekári majú pri predpisovaní antipsychotík, vrátane lieku MEDORISPER, posudzovať riziko a prínos u pacientov s Parkinsonovou chorobou alebo s demenciou s Lewyho telieskami. Parkinsonova choroba sa môže užívaním risperidónu zhoršiť. U oboch skupín môže byť zvýšené riziko neuroleptického

malígneho syndrómu alebo zvýšenej citlivosti na antipsychotické lieky; títo pacienti boli vylúčení z klinických štúdií. Táto zvýšená citlivosť sa okrem extrapyramídových symptómov môže prejavovať aj zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nestabilitou s vysokým výskytom pádov.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby liekom MEDORISPER sa vyskytla hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia preexistujúceho diabetu. V niektorých prípadoch tomu predchádzalo zvýšenie telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom. Asociácia s ketoacidózou bola hlásená veľmi zriedkavo, a zriedkavo boli hlásené prípady diabetickej kómy. V súlade so zaužívanými antipsychotickými pokynmi je vhodné klinické monitorovanie. U pacientov liečených atypickými antipsychotikami vrátane risperidónu, je potrebné sledovať príznaky hyperglykémie (ako je polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a je potrebné pravidelne sledovať pacientov s diabetom mellitus vzhľadom na zhoršenie glykémie.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Významné zvýšenie telesnej hmotnosti bolo hlásené pri užití risperidónu. Hmotnosť má byť pravidelne monitorovaná.

Hyperprolaktinémia

Hyperprolaktinémia je častý vedľajší účinok pri liečbe risperidónom. Vyšetrenie hladiny prolaktínu v plazme sa odporúča u pacientov s vedľajšími účinkami svedčiacimi o možnej súvislosti s prolaktínom (napr. gynekomastia, poruchy menštruácie, anovulácia, porucha fertility, pokles libida, erektilná dysfunkcia, galaktorea).

Štúdie na tkanivových kultúrach naznačujú, že u ľudí môže prolaktín stimulovať rast nádorových buniek v prsníkoch.

Napriek tomu, že sa doteraz v klinických a epidemiologických štúdiách nepreukázala žiadna priama súvislosť s podávaním antipsychotík, sa u pacientov s príslušnou anamnézou odporúča zvýšená opatrnosť. MEDORISPER sa má používať opatrne u pacientov s preexistujúcou hyperprolaktinémiou a u pacientov s možnými nádormi súvisiacimi s prolaktínom.

Predĺženie QT intervalu

V sledovaní po uvedení na trh bolo predĺženie QT intervalu hlásené veľmi zriedkavo. Tak ako pri ostatných antipsychotikách, má sa venovať zvýšená pozornosť, keď sa risperidón predpisuje pacientom s diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením, predĺžením QT intervalu v rodinnej anamnéze, bradykardiou alebo poruchami elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia), pretože to môže zvýšiť riziko arytmogénnych účinkov pri súbežnom užívaní s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

Záchvaty

MEDORISPER sa má podávať s opatrnosťou pacientom s anamnézou záchvatov alebo inými stavmi, ktoré potenciálne znižujú záchvatový prah.

Priapizmus

Pri liečbe liekom MEDORISPER sa môže vyskytnúť priapizmus vzhľadom na jeho účinok na inhibíciu alfa-adrenergických receptorov.

Regulácia telesnej teploty

Liekom s antipsychotickým účinkom sa pripisuje porucha schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Odporúča sa vhodná starostlivosť, ak sa MEDORISPER predpisuje pacientom, ktorí sa ocitnú v situáciách vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. nadmerné cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežná liečba s anticholinergným účinkom alebo dehydratácia.

Antiemetický účinok

V predklinických štúdiách s risperidónom sa pozoroval antiemetický účinok. V prípade, že sa tento účinok vyskytne u ľudí, môže zakrývať prejavy a príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo prítomnosť stavov, ako napr. obštrukcia čreva, Reyov syndróm a nádor mozgu.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Pacienti s poruchou funkcie obličiek vykazujú v porovnaní s dospelými s normálnou funkciou obličiek zníženú schopnosť eliminovať antipsychotickú frakciu. Pacienti s poruchou funkcie pečene vykazujú zvýšené plazmatické koncentrácie voľnej frakcie risperidónu (pozri časť 4.2).

Venózný tromboembolizmus

V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady venózneho trombembolizmu (VTE). Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, je nutné identifikovať všetky rizikové faktory pre VTE pred, ako aj počas liečby liekom MEDORISPER a prijať potrebné preventatívne opatrenia.

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS, z angl. intraoperative floppy iris syndrome) sa pozoroval počas operácie katarakty u pacientov liečených liekmi s alfa1a-adrenergným antagonistickým účinkom, vrátane risperidónu (pozri časť 4.8).

IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas a po operácii. Pred operáciou treba očnému chirurgovi informovať o užívaní liekov s alfa1-adrenergným antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby blokujúcej alfa1 pred operáciou katarakty sa nestanovil a musí sa porovnať s rizikom ukončenia antipsychotickej liečby.

Pediatrická populácia

Skôr ako sa risperidón predpíše dieťaťu alebo dospievajúcemu s poruchou správania, musia sa kompletne vyhodnotiť fyzické a sociálne príčiny agresívneho správania ako napríklad bolesť alebo neprimerané požiadavky prostredia.

U tejto populácie sa má starostlivo sledovať sedatívny účinok risperidónu z dôvodu možných dopadov na schopnosť učenia sa. Zmena času podávania risperidónu môže zlepšiť vplyv na utlmenie schopnosti detí a dospievajúcich udržať pozornosť.

Risperidón bol spojený so strednými prírastkami telesnej hmotnosti a body mass indexu (BMI). Odporúča sa meranie telesnej hmotnosti pred začiatkom liečby a pravidelné sledovanie telesnej hmotnosti. Zmeny výšky v dlhodobých otvorených rozšírených štúdiách boli v rámci očakávaných, veku príslušných noriem. Vplyv dlhotrvajúcej liečby risperidónom na sexuálne dospievanie a rast sa dostatočne neštudoval.

Vzhľadom na potenciálny vplyv hyperprolaktinémie na rast a sexuálne dospievanie u detí a dospievajúcich je nutné zvážiť pravidelné klinické zhodnotenie endokrinologického stavu, vrátane stanovenia výšky, hmotnosti, sexuálnej zrelosti, sledovaniu menštruácie a iných účinkov potenciálne spojených s prolaktínom.

Výsledky z malej postmarketingovej observačnej štúdie ukázali, že pacienti vo vekovom rozmedzí 8-16 rokov, ktorí užívali risperidón, boli v priemere približne o 3,0 až 4,8 cm vyšší ako tí, ktorí užívali inú atypickú antipsychotickú liečbu. Táto štúdia nebola dostatočná na to, aby sa stanovilo, či expozícia risperidónu mala nejaký vplyv na konečnú výšku v dospelosti, alebo či bol výsledok spôsobený priamym účinkom risperidónu na rast kostí alebo účinkom samotného základného ochorenia na rast kostí alebo výsledkom lepšej kontroly základného ochorenia s následným zvýšením lineárneho rastu.

Počas liečby risperidónom je tiež potrebné vykonávať pravidelné vyšetrenia extrapyramídových symptómov a iných pohybových porúch.

Špecifické odporúčania pre dávkovanie u detí a dospelých sa uvádzajú v časti 4.2.

Pomocné látky

MEDORISPER filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Jedna z pomocných látok lieku MEDORISPER 2 mg filmom obalené tablety, žltá oranžová (E 110), môže spôsobiť alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s farmakodynamikou

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Tak ako pri ostatných antipsychotikách, má byť zvýšená opatrnosť pri predpisovaní risperidónu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy (napr. chinidín, dysopiramid, prokaínamid, propafenón, amiodaron, sotalol), tricyklické antidepresíva (t.j. amitriptylín), tetracyklické antidepresíva (t.j. maprotilín), niektoré antihistaminiká, ostatné antipsychotiká, niektoré antimalariká (t.j. chinín a meflochín) a s liekmi vyvolávajúcimi elektrolytovú nerovnováhu (hypokaliémia, hypomagneziémia), bradykardiu alebo s tými, ktoré inhibujú metabolizmus risperidónu v pečeni. Tento zoznam je orientačný a nie je konečný.

Centrálne účinkujúce lieky a alkohol

Z dôvodu zvýšeného rizika sedácie sa má risperidón užívať s opatrnosťou v kombinácii s inými centrálne účinkujúcimi látkami predovšetkým s alkoholom, opiátmi, antihistaminikami a benzodiazepínmi.

Levodopa a agonisty dopamínu

MEDORISPER môže antagonizovať účinok levodopy a ďalších agonistov dopamínu. Ak je táto kombinácia potrebná, najmä v konečnom štádiu Parkinsonovej choroby, má sa pre každú liečbu predpísať najnižšia účinná dávka.

Lieky s hypotenzným účinkom

Pri súbežnom užívaní risperidónu a antihypertenzívnej liečby sa v postmarketingovom sledovaní pozorovala klinicky významná hypotenzia.

Psychostimulancia

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s risperidónom môže viesť k extrapyramidovým príznakom po zmene jednej alebo oboch liečob (pozri časť 4.4).

Paliperidón

Súbežné užívanie perorálneho risperidónu s paliperidónom sa neodporúča, pretože paliperidón je aktívnym metabolitom risperidónu a kombinácia týchto dvoch látok môže viesť k doplnkovej expozícii aktívnej antipsychotickej frakcie.

Interakcie súvisiace s farmakokinetikou

Jedlo neovplyvňuje absorpciu risperidónu.

Risperidón sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2D6 a v menšom rozsahu prostredníctvom CYP3A4. Oba, risperidón a jeho aktívny metabolit 9-hydroxy-risperidón, sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp). Látky, ktoré ovplyvňujú aktivitu CYP2D6, alebo látky silno inhibujúce alebo

indukujúce aktivitu CYP3A4 a/alebo P-gp môžu ovplyvniť farmakokinetiku aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu.

Silné inhibítory CYP2D6

Súbežné podávanie risperidónu so silným inhibítorom CYP2D6 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie risperidónu, ale menej jeho aktívnej antipsychotickej frakcie. Vyššie dávky silného inhibítora CYP2D6 môžu zvýšiť koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu (napr. paroxetín, pozri nižšie). Predpokladá sa, že ďalšie inhibítory CYP2D6, ako chinidín, môžu ovplyvniť plazmatické koncentrácie risperidónu podobným spôsobom. Po začatí alebo ukončení súbežnej liečby s paroxetínom, chinidínom alebo iným silným inhibítorom CYP2D6, najmä vo vyšších dávkach, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť.

Inhibítory CYP3A4 a/alebo P-gp

Súbežné podávanie risperidónu so silným inhibítorom CYP3A4 a/alebo P-gp môže výrazne zvýšiť plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Po začatí alebo ukončení súbežnej liečby s itrakonazolom alebo s iným silným inhibítorom CYP3A4 a/alebo P-gp, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť.

Induktory CYP3A4 a/alebo P-gp

Súbežné podávanie risperidónu so silným induktorom CYP3A4 a/alebo P-gp môže znížiť plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Po začatí alebo ukončení súbežnej liečby s karbamazepínom alebo s iným silným induktorom CYP3A4 a/alebo P-gp, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť. Induktory CYP3A4 účinkujú spôsobom závislým od času a môže trvať najmenej 2 týždne po uvedení lieku, kým sa dosiahne maximálny účinok. Naopak, v prípade ukončenia liečby môže trvať najmenej 2 týždne, kým zoslabne indukcia CYP3A4.

Lieky s vysokou väzbou na proteíny

Keď sa risperidón podáva spolu s liekmi s vysokou väzbou na proteíny, nedochádza ku klinicky relevantnému vytesneniu niektorého z liekov z plazmatických proteínov.

Pri súbežnom užívaní liekov si treba v príslušnej informácii o liekoch prečítať informáciu o metabolickej dráhe a možnej potrebe úpravy dávkovania.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Význam výsledkov týchto štúdií pre pediatrických pacientov nie je známy.

Kombinované použitie psychostimulantov (napr. metylfenidátu) s risperidónom u detí a dospievajúcich nezmenilo farmakokinetiku a účinnosť risperidónu.

Príklady

Príklady liekov, ktoré sa môžu potenciálne navzájom ovplyvňovať alebo o ktorých je známe, že sa s risperidónom navzájom neovplyvňujú, sa uvádzajú nižšie:

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku risperidónu:

Antibiotiká

- Erytromycín, mierny inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp, nemení farmakokinetiku risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie.
- Rifampicín, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp, znižoval plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie.

Anticholinesterázy

- Donepezil a galantamín, oba substráty CYP2D6 a CYP3A4, nepreukázali klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku risperidónu a na aktívnu antipsychotickú frakciu.

Antiepileptiká

- Karbamazepín, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp, znižuje plazmatickú hladinu aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Podobný účinok sa pozoruje napr. s fenytoínom a fenobarbitalom, ktoré tiež indukujú CYP3A4 pečňové enzýmy ako aj P-glykoproteín.
- Topiramát mierne znižuje biologickú dostupnosť risperidónu, ale nie aktívnej antipsychotickej frakcie. Z toho dôvodu je málo pravdepodobné, že je táto interakcia klinicky významná.

Antimykotiká

- Itrakonazol, silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp, v dávke 200 mg/deň zvyšoval plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie približne o 70 %, pri risperidóne v dávkach 2 až 8 mg/deň.
- Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp, v dávke 200 mg/deň zvyšoval plazmatické koncentrácie risperidónu a znižoval plazmatické koncentrácie 9-hydroxy-risperidónu.

Antipsychotiká

- Fenotiazíny môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie risperidónu, nie však aktívnej antipsychotickej frakcie.

Antivirotiká

- Proteázové inhibítory: údaje z oficiálnych štúdií nie sú k dispozícii; avšak vzhľadom na to, že ritonavir je silným inhibítorom CYP3A4 a slabým inhibítorom CYP2D6, ritonavir a proteázové inhibítory posilnené ritonavírom potenciálne zvyšujú koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu.

Beta-blokátory

- Niektoré beta-blokátory môžu zvyšovať plazmatickú hladinu risperidónu, nie však hladinu účinnej antipsychotickej frakcie.

Blokátory kalciového kanála

- Verapamil, mierny inhibítor CYP3A4 a P-gp, zvyšuje plazmatickú koncentráciu risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie.

Gastrointestinálne lieky

- Antagonisty H2-receptora: Cimetidín a ranitidín, oba slabé inhibítory CYP2D6 a CYP3A4, zvyšujú biologickú dostupnosť risperidónu, ale jeho aktívnej antipsychotickej frakcie iba okrajovo.

SSRI a tricyklické antidepresíva

- Fluoxetín, silný inhibítor CYP2D6, zvyšuje plazmatickú koncentráciu risperidónu, ale menej jeho aktívnej antipsychotickej frakcie.
- Paroxetín, silný inhibítor CYP2D6, zvyšuje plazmatické koncentrácie risperidónu, ale v dávkach do 20 mg/deň, menej jeho aktívnej antipsychotickej frakcie. Vyššie dávky paroxetínu môžu však zvýšiť koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu.
- Tricyklické antidepresíva môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie risperidónu, nie však aktívnej antipsychotickej frakcie. Amitriptylín neovplyvňuje farmakokinetiku risperidónu ani aktívnu antipsychotickú frakciu.
- Sertralín, slabý inhibítor CYP2D6, a fluvoxamín, slabý inhibítor CYP3A4, v dávkach do 100 mg/deň nesúvisia s klinicky významnými zmenami koncentrácií aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Dávky sertralínu alebo fluvoxamínu vyššie ako 100 mg/deň však môžu zvýšiť koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu.

Vplyv risperidónu na farmakokinetiku iných liekov

Antiepileptiká

- Risperidón nevykazuje klinicky významný vplyv na farmakokinetiku valproátu alebo topiramátu.

Antipsychotiká

- Aripiprazol, substrát CYP2D6 a CYP3A4: Risperidón tablety alebo injekcie neovplyvňovali farmakokinetiku súčtu aripiprazolu a jeho aktívneho metabolitu, dehydroaripiprazolu.

Náprstníkové glykozidy:

- Risperidón nevykazuje klinicky významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

Lítium

- Risperidón nevykazuje klinicky významný vplyv na farmakokinetiku lítia.

Súbežné užívanie risperidónu a furosemidu

- Pozri časť 4.4 vzťahujúcu sa na zvýšenú mortalitu u starších pacientov s demenciou pri súbežnom užívaní furosemidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití risperidónu u gravidných žien.

Risperidón nebol teratogénny v štúdiách na zvieratách, ale boli pozorované iné typy reprodukčnej toxicity (pozri 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Novorodenci vystavený účinkom antipsychotík (vrátane risperidónu) počas tretieho trimestra tehotenstva, sú ohrození nežiaducimi účinkami, vrátane extrapyramídových a/alebo abstinenčných príznakov, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti od trvania po užití. Boli nahlásené: agitácia, hypertónia, hypotónia, tras, ospalosť, dýchavičnosť, porucha príjmu potravy. V dôsledku toho je potrebné novorodenca starostlivo sledovať. Preto má byť MEDORISPER užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Ak je potrebné liečbu počas gravidity ukončiť, nemá sa tak urobiť náhle.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa risperidón a 9-hydroxy-risperidón vylučovali do mlieka. Preukázalo sa, že risperidón a 9-hydroxy-risperidón sa tiež vylučujú v malých množstvách do ľudského materského mlieka. Nie sú dostupné údaje o nežiaducich reakciách u dojčených detí. Preto sa má zvážiť prínos dojčenia voči potenciálnemu riziku pre dieťa.

Fertilita

Tak ako iné lieky, ktoré antagonizujú dopamínové D2 receptory, MEDORISPER zvyšuje hladinu prolaktínu. Hyperprolaktinémia môže potlačiť hypotalamický GnRH, čo má za následok znížené vylučovanie pituitárneho gonadotropínu. Toto môže následne inhibovať reprodukčnú funkciu zhoršením gonádálnej steroidogenézy ako u žien tak i u mužov.

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MEDORISPER môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak (pozri časť 4.8). Preto sa pacientom neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pokiaľ nie je známa ich individuálna vnímavosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (ADRs) (incidencia $\geq 10\%$) sú: Parkinsonizmus, útlm/ospalosť, bolesť hlavy a insomnie.

Nežiaduce účinky, ktoré sa objavili v súvislosti s dávkovaním, zahŕňali Parkinsonizmus a akatíziu.

Nasledujú všetky ADRs, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách a sledovaní po uvedení na trh. Používajú sa nasledovné termíny a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída, infekcia močových ciest, infekcia ucha, chrípka	infekcia dýchacej sústavy, cystitída, infekcia oka, tonzilitída, onychomykóza, lokalizovaná infekcia celulitída, vírusová infekcia, akarodermatitída	Infekcie		
Poruchy krvi a lymfatického systému			neutropénia, znížený počet leukocytov, trombocytopénia, anémia, znížený hematokrit, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza ^c		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	anafylaktická reakcia ^c		

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy endokrinného systému		Hyperprolaktinémia ^a		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči		
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus ^b , hyperglykémia, polydipsia, znížená telesná hmotnosť anorexia, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	intoxikácia vodou ^c , hypoglykémia, hyperinzuliné- mia ^c , zvýšená hladina triglyceridov v krvi	diabetická ketoaci- dóza	
Psychické poruchy	nespavosť ^d	porucha spánku, agitácia, depresia, úzkosť	mánia, stav zmätenosti, pokles libida, nervozita, nočné mory	katatónia, somnambuliz- mus, porucha prijímu potravy súvisiaca so spánkom, citová otupenosť anorgazmia		
Poruchy nervového systému	útlm/ospa- losť, Parkinsoniz- mus ^d , bolesť hlavy	akatízia ^d , dystónia ^d , točenie hlavy, dyskinéza ^d , tremor	tardívna dyskinéza, cerebrálna ischémia, nereagovanie na stimuly ^e , strata vedomia, záchvat ^d , synkopa psychomotorická hyperaktivita, porucha rovnováhy, abnormálna	neuroleptický malígny syndróm, cerebrovasku- lárna porucha, diabetická kóma ^c , titubácia hlavy		

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
			koordinácia, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypoestézia, parestézia			
Poruchy oka		rozmazané videnie, konjunktivi- tída	fotofóbia, suché oko, zvýšené slzenie, okulárna hyperémia	glaukóm ^c , porucha hybnosti oka, prevracanie očí, chrasta na okraji očných viečok, syndróm vlajúcej dúhovky (peroperačný) ^c		
Poruchy ucha a labyrintu			závrat, tinnitus, bolesť ucha			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	atriálna fibrilácia, atrioventrikulár- na blokáda, porucha vedenia vzruchu, predĺženie QT intervalu na elektrokardiogra- me, bradykardia, abnormálny elektrokardiogra- m, palpitácie	sínusová arytmia		
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie	pľúcna embólia, venózna trombóza		

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, faryngolaryngéálna bolesť, kašeľ, epistaxa, upchanie nosa	aspiračná pneumónia, pľúcna kongescia, kongescia dýchacieho traktu, šelest, sipot, dysfónia, respiračné ochorenie	spánkový apnoický syndróm, hyperventilácia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		abdominálna bolesť, abdominálny diskomfort, vracanie, nauzea, zápcha, diarea, dyspepsia, sucho v ústach, bolesť zubov	inkontinencia stolice, fekalóm, gastroenteritída, dysfágia, flatulencia	pankreatitída, intestinálna obštrukcia, opuch jazyka, cheilitída	ileus	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, erytém	urtikária, pruritus, alopecia, hyperkeratóza, ekzém, suchá koža, zmena sfarbenia kože, akné, seboroická dermatitída, poruchy kože, kožné lézie	liekový exantém, lupiny	angioedém	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza ^c
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy, spojivového tkaniva		svalové kŕče, muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, abnormálne držanie tela, stuhnutosť	rabdomyolýza		

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
a poruchy kostí			kĺbov, opuch kĺbov, svalová slabosť, bolesť krčnej chrbtice			
Poruchy obličiek a močových ciest		inkontinencia moču	polakizúria, zadržiavanie moču, dyzúria			
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálno m období				syndróm z vysadenia lieku u novorodencov ^c		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektálna dysfunkcia, porucha ejakulácie, amenorea, porucha menštruácie ^d , gynekomastia, galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov, ťažkosti s prsníkmi, vaginálny výtok	priapizmus ^c , oneskorená menštruácia, naliatie prsníkov ^c , zväčšenie prsníkov, výtok z prsníka		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		edém ^d , pyrexia, bolesť na hrudi, asténia, únava, bolesť	edém tváre, trisaška, zvýšená telesná teplota, neprirodzená chôdza, smäd, diskomfort hrudníka, malátnosť, necítiť sa vo	hypotermia, znížená telesná teplota, periférny chlad, syndróm z vysadenia lieku, indurácia ^c		

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
			svojej koži, diskomfort			
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina gamaglutamyl- transferázy zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	žltáčka		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád	bolesť pri podávaní			

^a Hyperprolaktinémia môže v niektorých prípadoch viesť ku gynekomastii, poruchám menštruácie, amenorei, anovulácii, galaktorei, poruchám fertility, poklesu libida, erektilnej dysfunkcii.

^b V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol u 0,18 % pacientov liečených risperidónom hlásený diabetes mellitus v porovnaní s 0,11 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických štúdií bola 0,43 % zo všetkých pacientov liečených risperidónom.

^c Nezaznamenalo sa v klinických štúdiách s risperidónom, ale bolo pozorované v sledovaní risperidónu po uvedení na trh.

^d Môžu sa vyskytnúť extrapyramídové poruchy: **Parkinsonizmus** (hypersekrecia slín, muskuloskeletálna strnulosť, parkinsonizmus, slintanie, rigidita (fenomén ozubeného kolesa), bradykinéza, hypokinéza, maskovitá tvár, svalová rigidita, akinéza, strnutie šije, svalová rigidita, parkinsonovská chôdza a abnormálny glaberalný reflex, parkinsonický kľudový tremor), **akatízia** (akatízia, nepokoj, hyperkinéza a syndróm nepokojných nôh), tremor, **dyskinéza** (dyskinéza, fascikulácie, choreatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia. **Dystónia** zahŕňa dystóniu, hypertóniu, tortikolis, samovoľné svalové kontrakcie, kontraktúru svalu, blefarospazmus, okulogýriu, paralýzu jazyka, kŕče tváre, laryngospazmus, myotóniu, opistotonus, orofaryngeálny spazmus, pleurotonus, kŕč jazyka a trizmus. Treba poznamenať, že sa zahŕňa širšie spektrum symptómov, ktoré nemajú nevyhnutne extrapyramídový pôvod. **Insomnia** zahŕňa: počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy spánku; **Záchvaty** zahŕňajú: záchvaty typu grand mal; **Porucha menštruácie** zahŕňa: nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu; **Edém** zahŕňa: generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém.

Nežiaduce účinky zaznamenané s liekovými formami paliperidónu

Paliperidón je aktívnym metabolitom risperidónu, preto sú profily nežiaducich reakcií týchto liečiv (vrátane perorálnych a injekčných liekových foriem) navzájom relevantné. Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií boli pri použití paliperidónu zaznamenané nasledujúce nežiaduce reakcie a ich výskyt možno očakávať pri lieku MEDORISPER.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: Syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie

Účinky tejto triedy liekov

Tak ako pri iných antipsychotikách, v postmarketingovom sledovaní s risperidónom, boli veľmi zriedkavo hlásené prípady predĺženia QT intervalu. Ďalšie súvisiace účinky na srdce hlásené s antipsychotikami, ktoré predlžujú QT interval, zahŕňajú ventrikulárnu arytmiu, ventrikulárnu fibriláciu, ventrikulárnu tachykardiu, náhle úmrtie, zástavu srdca a *Torsades de pointes*.

Venózna tromboembólia

Pri antipsychotikách boli zaznamenané prípady venózneho tromboembolizmu, vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov trombózy hlbokých žíl (frekvencia nie je známa).

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pomery dospelých pacientov so schizofréniou užívajúcich MEDORISPER a placebo, ktorí splnili kritérium prírastku telesnej hmotnosti $\geq 7\%$, boli porovnané v súhrnnej analýze 6 až 8 týždňových, placeboom kontrolovaných štúdiách. Ukázalo sa, že štatisticky významne vyššia incidencia nárastu telesnej hmotnosti bola u lieku MEDORISPER (18 %) v porovnaní s placeboom (9 %). V súhrnnej analýze placeboom kontrolovaných 3-týždňových štúdií s dospelými pacientmi s akútnou mániou, bola incidencia nárastu telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$ v závere porovnateľná v skupine s liekom MEDORISPER (2,5 %) a placeboom (2,4 %) a bola mierne vyššia v aktívne kontrolovanej skupine (3,5 %).

V dlhodobých štúdiách s detskou populáciou a dospievajúcimi s poruchami správania a ďalšími disruptívnymi poruchami správania, bol priemerný nárast telesnej hmotnosti po 12 mesačnej liečbe 7,3 kg. Predpokladaný nárast telesnej hmotnosti normálneho dieťaťa medzi 5 – 12 rokom je 3 až 5 kg ročne. U 12 – 16 ročných je tento stupeň priberania 3 až 5 kg ročne zachovaný u dievčat, zatiaľ čo u chlapcov je prírastok približne 5 kg ročne.

Ďalšie informácie o špeciálnych populáciách

Nežiaduce reakcie na liek, ktoré boli hlásené vo vyššej miere u starších pacientov s demenciou alebo u pediatrických pacientov ako u dospelých populácii sú opísané nižšie:

Starší pacienti s demenciou

U starších pacientov s demenciou boli v klinických štúdiách hlásené nasledovné frekvencie nežiaducich reakcií na liek: tranzitórny ischemický atak 1,4 % a cerebrovaskulárna príhoda 1,5 %. v tejto skupine pacientov boli tiež hlásené tieto nežiaduce reakcie na liek s frekvenciou $\geq 5\%$ a s minimálne dvojnásobnou frekvenciou pozorovanou u iných dospelých pacientov: infekcie močových ciest, periférny edém, letargia a kašeľ.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti sa predpokladá, že nežiaduce reakcie u detí sú podobné tým, ktoré sú pozorované u dospelých. Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek boli hlásené s frekvenciou $\geq 5\%$ u pediatrických pacientov (5 až 17 ročných) a s minimálne dvojnásobnou frekvenciou pozorovanou v klinických štúdiách s dospelými: somnolencia/útlm, únava, bolesť hlavy, zvýšená chuť do jedla, vracanie, infekcia horných dýchacích ciest, upchatie nosa, bolesť brucha, závraty, kašeľ, pyrexia, tremor, diareja a enuréza.

Účinok dlhodobej liečby risperidónom na pohlavné dospievanie a rast sa dostatočne neskúmal (pozri časť 4.4, podčasť „Pediatrická populácia“).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Vo všeobecnosti, zaznamenané prejavy a príznaky vyplývajú zo zvýraznenia známych farmakologických účinkov risperidónu. Tie zahŕňajú ospalosť a útlm, tachykardiu, hypotenziu a extrapyramídové symptómy. Pri predávkovaní bolo hlásené predĺženie QT intervalu a krčovité záchvaty. V súvislosti s kombinovaným predávkovaním liekom MEDORISPER a paroxetínom bol hlásený *Torsades de pointes*.

V prípade akútneho predávkovania je nutné zvážiť možnosť požitia viacerých liekov.

Liečba

Zaistiť a udržiavať priechodné dýchacie cesty a zabezpečiť prívod kyslíka a ventiláciu. Treba zvážiť podanie aktívneho uhlia spolu s laxatívom v prípade, že bol liek užitý pred menej ako jednou hodinou. Okamžite sa má začať kardiovaskulárne monitorovanie zahŕňajúce trvalé elektrokardiografické monitorovanie kvôli možným arytmiám.

Špecifické antidotum lieku MEDORISPER nie je známe, preto sa majú zabezpečiť primerané podporné opatrenia. Hypotenzia a obehový kolaps sa liečia primeranými opatreniami ako sú infúzie a/alebo podanie sympatomimetických látok. Ak sa prejaví závažné extrapyramídové symptómy, má sa podať anticholinergný liek. Intenzívne lekárske sledovanie a monitorovanie sa má zabezpečiť až do úpravy stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antipsychotiká
ATC kód: N05AX08

Mechanizmus účinku

Risperidón je selektívny monoamínový antagonista s jedinečnými vlastnosťami. Má vysokú afinitu k sérotonínovým 5-HT₂ a dopamínovým D₂ receptorom. Risperidón sa viaže na alfa₁-adrenergné receptory a s nižšou afinitou na H₁-histamínové a alfa₂-adrenergné receptory. Risperidón nemá afinitu k cholinergným receptorom. Aj keď je risperidón silný D₂ antagonista, čiže sa predpokladá, že zlepšuje pozitívne symptómy schizofrénie, spôsobuje menší útlm motorickej aktivity a znižuje indukciu katalepsie v porovnaní s klasickými antipsychotikami. Vyvážený centrálny sérotonínový a dopamínový antagonistický účinok môže znižovať riziko výskytu extrapyramídových nežiaducich účinkov a rozširovať terapeutickú účinnosť aj na negatívne a afektívne symptómy schizofrénie.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnosť

Schizofrénia

Účinok risperidónu v krátkodobej liečbe schizofrénie bol potvrdený v štyroch štúdiách trvajúcich 4 až 8 týždňov s viac ako 2 500 pacientmi, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. V 6-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách zahŕňajúcich titráciu risperidónu až po dávky 10 mg/deň podávané dvakrát denne, bol risperidón lepší ako placebo na celkovom skóre škály BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). V 8-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 4 stanovené dávky risperidónu (2, 6, 10 a 16 mg/deň, podávané dvakrát denne), všetky štyri skupiny s risperidónom boli lepšie ako placebo na celkovom skóre škály pozitívneho a negatívneho syndrómu (PANSS). V 8-týždňovej štúdii porovnávajúcej dávky, ktorá zahŕňala 5 stanovených dávok risperidónu (1, 4, 8, 12 a 16 mg/deň podávané dvakrát denne), skupiny so 4, 8 a 16 mg risperidónu denne boli na celkovom skóre PANSS lepšie ako skupina s 1 mg risperidónu. V 4-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdii

porovnávajúcej dávky, ktorá zahŕňala dve stanovené dávky risperidónu (4 a 8 mg/deň podávané raz denne), boli skupiny s oboma dávkami risperidónu lepšie ako placebo vo viacerých parametroch PANSS, vrátane celkovej škály PANSS a parametre odpovede na liečbu (>20% zníženie celkového skóre PANSS). V dlhodobej štúdii s dospelými ambulantnými pacientmi, ktorí prevažne spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu a ktorých stav na antipsychotickej liečbe bol stabilný minimálne 4 týždne, boli randomizovaní na risperidón 2 až 8 mg/deň alebo haloperidol kvôli sledovaniu relapsu počas 1 až 2 rokov. U pacientov, ktorí užívali risperidón, bol čas do relapsu výraznejšie dlhší ako u pacientov, ktorí užívali haloperidol.

Manické epizódy v bipolárnej poruche

Účinnosť monoterapie risperidónom v akútnej liečbe manických epizód spojených s bipolárnou poruchou I sa dokázala v troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách monoterapie u približne 820 pacientov, ktorí podľa kritérií DSM-IV trpeli bipolárnou poruchou I. V týchto troch štúdiách sa preukázalo, že risperidón v dávke 1 až 6 mg denne (dve štúdie s úvodnou dávkou 3 mg a jedna štúdia s úvodnou dávkou 2 mg) je výrazne lepší ako placebo vo vopred špecifikovanom primárnom koncovom bode, t.j. zmena celkového skóre YMRS (Young Mania Rating Scale) v 3. týždni oproti úvodnej hodnote. Výsledky sekundárnej účinnosti boli vo všeobecnosti v súlade s primárnymi výsledkami. Percento pacientov s poklesom celkového skóre YMRS o ≥ 50 % oproti báze bolo po troch týždňoch výrazne vyššie u risperidónu ako u placeba. Jedna zo štúdií zahŕňala rameno s haloperidolom a 9-týždňovú dvojito zaslepenú udržiavaciu fázu. Účinnosť bola zachovaná počas celého 9-týždňového obdobia s udržiavacou liečbou. Zmena oproti báze v celkovej YMRS preukázala nepretržité zlepšovanie a v 12. týždni bola porovnateľná medzi risperidónom a haloperidolom.

Účinnosť risperidónu, ako dodatku k stabilizátorom nálady v liečbe akútnej mánie, bola dokázaná v jednej z dvoch 3-týždňových, dvojito zaslepených štúdiách s približne 300 pacientmi, ktorí splnili kritériá DSM-IV pre bipolárnu poruchu I. V jednej 3-týždňovej štúdii, bol risperidón 1 až 6 mg/deň (úvodná dávka 2 mg/deň), ako dodatok k lítiu alebo valproátu, lepší ako samotné lítium alebo valproát vo vopred špecifikovanom primárnom koncovom bode, t.j. zmena celkového skóre YMRS v 3. týždni oproti úvodnej hodnote. V druhej 3-týždňovej štúdii nebol risperidón 1 až 6 mg/deň (úvodná dávka 2 mg/deň) kombinovaný s lítiom, valproátom alebo karbamazepínom lepší v znížení celkového skóre YMRS ako samotné lítium, valproát alebo karbamazepín. Pravdepodobným vysvetlením zlyhania tejto štúdie bola indukcia risperidónu a klirensu 9-hydroxy-risperidónu karbamazepínom, čo viedlo k zníženiu hladiny risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu pod terapeutickú hodnotu. Keď sa v post-hoc analýze vynechala skupina s karbamazepínom, risperidón kombinovaný s lítiom alebo valproátom bol v znížení celkového skóre YMRS lepší ako samotné lítium alebo valproát.

Pretrvávajúca agresivita u pacientov s demenciou

Účinnosť risperidónu v liečbe behaviorálnych a psychologických symptómov demencie (BPSD), vrátane porúch správania ako agresivita, agitácia, psychóza, čulosť a afektívnych porúch, bola dokázaná v troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s 1 150 staršími pacientmi so stredne závažnou až závažnou demenciou. Jedna štúdia sa uskutočnila so stanovenými dávkami risperidónu 0,5, 1 a 2 mg/deň. Dve štúdie bol s flexibilnými dávkami risperidónu v rozmedzí 0,5 až 4 mg/deň a 0,5 až 2 mg/deň. Risperidón preukázal u starších pacientov s demenciou štatisticky významnú a klinicky dôležitú účinnosť v liečbe agresivity a menšiu účinnosť v liečbe agitácie a psychózy (meranie podľa škály BEHAVE-AD [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] a CMAI [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). Liečebný účinok risperidónu nezávisel od skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) (a nadväzne od závažnosti demencie); od sedatívnych vlastností risperidónu; od prítomnosti resp. neprítomnosti psychózy a od typu demencie, Alzheimerova, vaskulárna alebo zmiešaná (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Porucha správania

Účinnosť risperidónu v krátkodobej liečbe disruptívneho správania bola dokázaná v dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s približne 240 pacientmi vo veku 5 až 12 rokov s diagnózou disruptívnych porúch správania (DBD) podľa DSM-IV a hraničnou inteligenčnou funkčnosťou alebo miernou alebo strednou mentálnou retardáciou/poruchou učenia. V dvoch štúdiách bol risperidón v dávke 0,02 až 0,06 mg/kg/deň výrazne lepší ako placebo vo vopred špecifikovanom koncovom bode, t.j. zmena oproti báze v Škále problémov správania, súčasti N-CBRF (Nisonger- Child Behaviour Rating Form) v 6. týždni.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Risperidón filmom obalené tablety sú bioekvivalentné s risperidónom tablety.

Risperidón sa metabolizuje na 9-hydroxy-risperidón, ktorý má podobnú farmakologickú aktivitu ako risperidón (pozri Biotransformácia a Eliminácia).

Absorpcia

Risperidón sa úplne absorbuje po perorálnom podaní, pričom maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje v priebehu 1 až 2 hodín. Absolútna perorálna biologická dostupnosť risperidónu je 70 % (CV=25 %). Relatívna perorálna biologická dostupnosť risperidónu z tabliet je 94 % (CV=10 %) v porovnaní s roztokom. Absorpcia nie je ovplyvnená jedlom, a preto sa môže risperidón podávať s jedlom alebo nalačno. Rovnovážna hladina risperidónu sa u väčšiny pacientov dosiahne v priebehu jedného dňa. Rovnovážna hladina 9-hydroxy-risperidónu sa dosiahne v priebehu 4 – 5 dní podávania.

Distribúcia

Risperidón je rýchlo distribuovaný. Distribučný objem je 1 – 2 l/kg. V plazme sa risperidón viaže na albumín a alfa1-kyslý glykoproteín. Podiel risperidónu viazaného na plazmatické proteíny predstavuje 90 %, u 9-hydroxy-risperidónu 77 %.

Biotransformácia a eliminácia

Risperidón sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P-450 CYP 2D6 na 9-hydroxy-risperidón, ktorý má podobnú farmakologickú aktivitu ako risperidón. Risperidón a 9-hydroxy-risperidón sú aktívnou antipsychotickou frakciou. CYP 2D6 je predmetom genetického polymorfizmu. Rýchli CYP 2D6 metabolizéri premieňajú risperidón na 9-hydroxy-risperidón rýchlo, zatiaľ čo pomalí CYP 2D6 metabolizéri ho premieňajú oveľa pomalšie. Aj keď majú rýchli metabolizéri nižšiu hladinu risperidónu a vyššiu hladinu 9-hydroxy-risperidónu ako pomalí metabolizéri, farmakokinetika kombinácie risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu (t.j. aktívnej antipsychotickej frakcie) po jednorazovom a opakovanom podaní je u rýchlych a pomalých metabolizérov CYP2D6 podobná.

Ďalšou metabolickou cestou risperidónu je N-dealkylácia. V štúdiách *in vitro* využívajúcich mikrozómy ľudskej pečene sa ukázalo, že risperidón v klinicky významných koncentráciách v podstate neinhibuje metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450, vrátane CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 a CYP 3A5. Týždeň po podaní sa 70 % dávky vylúči močom a 14 % stolicou. Podiel močom vylúčeného risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu je 35 – 45 % podanej dávky. Zvyšok tvoria neaktívne metabolity. Polčas eliminácie risperidónu po perorálnom podaní psychotickým pacientom sú približne 3 hodiny. Polčas eliminácie 9-hydroxy-risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie je 24 hodín.

Linearita/nelinearita

Plazmatické koncentrácie risperidónu sú pri terapeutickom dávkovaní úmerné dávke.

Starší pacienti, porucha funkcie pečene a obličiek

Farmakokinetická štúdia s jednorazovou dávkou perorálneho risperidónu preukázala v priemere o 43 % vyššie plazmatické koncentrácie účinnej antipsychotickej frakcie, o 38 % dlhší polčas eliminácie a zníženie klírensu účinnej antipsychotickej frakcie o 30 % u starších pacientov.

U dospelých so stredne závažným ochorením obličiek bol klírens aktívneho podielu ~48 % klírensu u mladých zdravých dospelých. U dospelých so závažným ochorením obličiek bol klírens aktívneho podielu ~31 % klírensu u mladých zdravých dospelých. Polčas aktívneho podielu bol 16,7 h u mladých dospelých, 24,9 h u dospelých so stredne závažným ochorením obličiek (alebo ~1,5 násobok dĺžky u mladých dospelých) a 28,8 h u pacientov so závažným ochorením obličiek (alebo ~1,7 násobok dĺžky u mladých dospelých). Plazmatické koncentrácie risperidónu boli normálne u pacientov s nedostatočnosťou pečene, ale stredná hodnota voľnej frakcie risperidónu v plazme narástla o 37,1 %. Perorálny klírens a polčas eliminácie risperidónu a aktívneho podielu u dospelých so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene neboli významne odlišné od týchto parametrov u mladých zdravých dospelých.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika risperidónu, 9-hydroxy-risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie u detí je podobná ako u dospelých.

Pohlavie, rasa a fajčenie

Pri analýze populačnej farmakokinetiky sa nepotvrdili žiadne zreteľné účinky pohlavia, rasy alebo fajčenia na farmakokinetiku risperidónu alebo účinnú antipsychotickú frakciu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách (sub)chronickej toxicity, v ktorých sa dávkovanie začalo u pohlavne nezrelých laboratórnych potkanov a psov, boli v závislosti na dávke prítomné účinky na samčie a samičie pohlavné ústroje a mliečne žľazy. Tieto účinky súviseli so zvýšenou hladinou prolaktínu spôsobenou blokádou dopamínového receptora D₂ risperidónom. Štúdie na tkanivových kultúrach ďalej naznačujú, že by rast buniek v ľudských tumoroch prsníka mohol byť stimulovaný prolaktínom. U potkanov a králikov nebol risperidón teratogénny. V štúdiu s risperidónom, v ktorej sa sledovala reprodukcia potkanov, sa pozorovali nežiaduce účinky na párenie rodičov a na pôrodnú hmotnosť a prežívanie mláďat. U potkanov bola vnútromaternicová expozícia risperidónu spojená s kognitívnym deficitom v dospelosti. Po podaní iných antagonistov dopamínu ťarchavým samiciam zvierat sa zistili nežiaduce účinky na učenie a motorický vývoj mláďat. V štúdiu toxicity na mladých potkanoch sa pozorovala zvýšená úmrtnosť mláďat a oneskorený telesný vývin. V 40 týždňov trvajúcej štúdiu s mladými psami sa oneskorilo sexuálne dozrievanie. Na základe AUC nebol u psov ovplyvnený rast dlhých kostí pri 3,6-násobku maximálnej humánnej expozície pri orálnom podávaní u adolescentov (1,5 mg/deň); zatiaľ čo účinky na dlhé kosti a sexuálne dozrievanie sa pozorovali pri 15-násobku maximálnej humánnej expozície pri orálnom podávaní u adolescentov. V sérii testov sa nezistili žiadne genotoxické účinky risperidónu. V štúdiách skúmajúcich karcinogénne účinky po perorálnom podaní risperidónu potkanom a myšiam sa pozoroval zvýšený výskyt adenómov hypofýzy (u myši), adenómov endokrinného pankreasu (u potkanov) a adenómov prsnej žľazy (oba druhy laboratórnych zvierat). Tieto nádory môžu súvisieť s dlhotrvajúcou inhibíciou dopamínových D₂ receptorov a hyperprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy. *In vitro* a *in vivo* modely na zvieratách ukazujú, že vysoké dávky risperidónu môžu spôsobiť predĺženie QT intervalu, čo bolo u pacientov spájané s teoreticky zvýšeným rizikom *Torsades de pointes*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
laurylsíran sodný
mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
propylénglykol
mastenec

Tablety ďalej obsahujú nasledovné farbivá:

MEDORISPER 2 mg: hlinitý lak žlti oranžovej (E 110)
MEDORISPER 3 mg: hlinitý lak žlti chinolínovej (E 104)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (PVC/PE/PVDC/Al):
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 120 tabliet pre všetky sily.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

MEDORISPER 1 mg: 68/0136/07-S

MEDORISPER 2 mg: 68/0137/07-S

MEDORISPER 3 mg: 68/0138/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. apríla 2007

Dátum posledného predlženia registrácie: 11. apríla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024