

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Torendo Q-Tab 0,5 mg orodisperzibilne tablete
Torendo Q-Tab 1 mg orodisperzibilne tablete
Torendo Q-Tab 2 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 0,5 mg, 1 mg ali 2 mg risperidona.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

	orodisperzibilne tablete po 0,5 mg	orodisperzibilne tablete po 1mg	orodisperzibilne tablete po 2 mg
aspartam (E951)	0,4 mg	0,8 mg	1,6 mg
sorbitol (E420)	0,0035 mg	0,007 mg	0,014 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Orodisperzibilne tablete po 0,5 mg, 1 mg in 2 mg: rožnate, okrogle, rahlo izbočene, marmorirane.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Torendo Q-Tab se uporablja za zdravljenje shizofrenije.

Zdravilo Torendo Q-Tab se uporablja za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarnimi motnjami.

Zdravilo Torendo Q-Tab se uporablja za kratkotrajno zdravljenje (do 6 tednov) dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, ki se ne odzivajo na nefarmakološke ukrepe in pri katerih obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Zdravilo Torendo Q-Tab se uporablja za kratkotrajno (do 6 tednov) simptomatsko zdravljenje dolgotrajne agresije pri motnjah vedenja pri otrocih, starih najmanj 5 let, in pri mladostnikih s podpopprečnimi umskimi sposobnostmi ali pri duševno manj razvitih mladostnikih, diagnosticirano po kriterijih DSM-IV, pri katerih agresivno ali drugo razdiralno vedenje zahteva farmakološko zdravljenje. Farmakološko zdravljenje mora biti del celovitega programa, ki vključuje tudi psihosocialne in izobraževalne ukrepe. Priporočeno je, da risperidon predpiše specialist nevropediater, pedopsihiater ali zdravnik, ki je dobro seznanjen z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih in mladostnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Shizofrenija

Odrasli

Zdravilo Torendo Q-Tab se lahko daje enkrat ali dvakrat na dan.

Bolniki naj bi začeli zdravljenje z 2 mg risperidona na dan. Odmerek lahko drugi dan povečamo na 4 mg. Odmerek lahko ostane nespremenjen ali pa ga po potrebi prilagodimo posameznemu bolniku. Običajni optimalni odmerek je 4 do 6 mg na dan. Pri nekaterih bolnikih je titracijska faza (postopno prilagajanje odmerka) počasnejša in jim zadostuje manjši začetni ter vzdrževalni odmerek.

Odmerki, večji od 10 mg na dan, niso bili učinkovitejši od manjših odmerkov. Večji odmerki lahko povzročijo ekstrapiramidne neželene učinke. Varnost odmerkov, večjih od 16 mg na dan, ni bila preverjena, zato večjih odmerkov ne priporočamo.

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Lahko ga individualno povečujemo po 0,5 mg dvakrat na dan do odmerka 1 do 2 mg dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti uporaba risperidona pri otrocih s shizofrenijo, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Manične epizode pri bipolarni motnji

Odrasli

Zdravilo Torendo Q-Tab se daje enkrat na dan, začetni odmerek je 2 mg risperidona. Če je klinično potrebno, lahko odmerek prilagajamo, vendar le v intervalu, ki ni manjši od 24 ur. Odmerek povečujemo po 1 mg na dan. Risperidon se lahko daje v odmerkih od 1 do 6 mg na dan. Za vsakega bolnika se odmerek prilagodi, da se doseže njegovo optimalno stopnjo učinkovitosti in primernosti. Odmerki, večji od 6 mg na dan, pri bolnikih z bipolarno manijo niso bili preverjeni.

Kot pri vseh simptomatskih zdravljenjih je treba smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Torendo Q-Tab redno spremljati in utemeljiti.

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Lahko ga individualno povečujemo po 0,5 mg dvakrat na dan do odmerka 1 do 2 mg dvakrat na dan. Klinične izkušnje z zdravljenjem starejših bolnikov so omejene, zato je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti uporaba risperidona pri otrocih z bipolarno manijo, mlajšimi od 18 let, ni priporočljiva.

Dolgotrajna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco

Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg dvakrat na dan. Odmerek lahko individualno povečujemo po 0,25 mg dvakrat na dan, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek za večino bolnikov je 0,5 mg dvakrat na dan. Posamezni bolniki lahko potrebujejo odmerke do 1 mg dvakrat na dan.

Pri dolgotrajno agresivnih bolnikih z Alzheimerjevo demenco se zdravilo Torendo Q-Tab ne sme uporabljati več kot 6 tednov. Med zdravljenjem je treba bolnike pogosto in redno spremljati ter ocenjevati korist nadaljevanja zdravljenja.

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Vedenjske motnje

Otroci in mladostniki, stari 5 do 18 let

Pri osebah s telesno maso ≥ 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,5 mg enkrat na dan. Če je potrebno, odmerek individualno prilagajamo po 0,5 mg na dan, ne pogosteje kot vsak drugi dan. Pri večini bolnikov je priporočeni odmerek 1 mg na dan. Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovit že odmerek 0,5 mg na dan, pri drugih pa bo morda potreben odmerek 1,5 mg na dan. Pri osebah s telesno maso < 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan. Če je potrebno, odmerek individualno prilagajamo po 0,25 mg na dan, ne pogosteje kot vsak drugi dan. Pri večini bolnikov je priporočeni odmerek 0,5 mg na dan. Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovit že odmerek 0,25 mg na dan, pri drugih pa bo morda potreben odmerek 0,75 mg na dan.

Kot pri vseh simptomatskih zdravljenjih je treba smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Torendo Q-Tab redno spremljati in utemeljiti.

Z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih, mlajših od 5 let, ni dovolj izkušenj, zato uporaba zdravila Torendo Q-Tab ni priporočljiva.

Bolniki z ledvično in jetrno okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro se sposobnost izločanja aktivne antipsihotične frakcije v primerjavi z odraslimi z normalnim ledvičnim delovanjem zmanjša. Pri bolnikih z jetrno okvaro se poveča plazemska koncentracija proste frakcije risperidona.

Pri bolnikih z ledvično in jetrno okvaro naj bosta začetni in vzdrževalni odmerek, ne glede na indikacijo, zmanjšana na polovico, titriranje odmerka naj bo upočasnjeno.

Pri uporabi zdravila Torendo Q-Tab pri tej skupini bolnikov moramo biti previdni.

Način uporabe

Zdravilo Torendo Q-Tab je namenjeno za peroralno uporabo. Hrana ne vpliva na njegovo absorpcijo. Priporočljivo je postopno ukinjanje. Po nenadni ukinitvi velikih odmerkov antipsihotikov so zelo redko poročali o akutnih odtegnitvenih simptomih, vključno s slabostjo, bruhanjem, potenjem in nespečnostjo (glejte poglavje 4.8). Ponovno se lahko pojavijo psihotični simptomi. Poročali so tudi o gibalnih motnjah (kot so akatizija, distonija in diskinezija).

Prehod z drugih antipsihotikov

Kadar je medicinsko utemeljeno, zdravilo Torendo Q-Tab uvajamo ob sočasnem zmanjševanju odmerka predhodnega antipsihotičnega zdravila. Kadar prehajamo z depo antipsihotika, če je to medicinsko utemeljeno, začnemo zdravljenje z zdravilom Torendo Q-Tab, ko je čas za naslednjo injekcijo. Občasno moramo preveriti, ali je treba nadaljevati obstoječe zdravljenje z antiparkinsoniki.

Pretisnega omota ne odpiramo, razen tik pred uporabo. Torendo Q-Tab orodisperzibilna tableta je krhka in je ne smemo potisniti skozi pretisni omot, ker se lahko poškoduje. Pretisni omot odpremo tako, da na označenem mestu privzdignemo folijo, jo previdno odluščimo in tableto zvrnemo iz pretisnega omota. Tableto vzamemo iz pretisnega omota s suhimi rokami.

Torendo Q-Tab orodisperzibilno tableto naj bolnik položi na jezik takoj, ko jo je odstranil iz pretisnega omota. Tableta se v stiku s slino v ustih hitro razpusti, zato jo bolnik lahko pogoltne z vodo ali brez nje. Ko tableto položi na jezik, v ustih ne sme imeti hrane. Tablete ne sme lomiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši bolniki z demenco

Povečana smrtnost pri starejših bolnikih z demenco

Pri starejših bolnikih z demenco, ki se zdravijo z atipičnimi antipsihotiki, so v metaanalizi 17 nadzorovanih preizkušanj z atipičnimi antipsihotičnimi zdravili, vključno z risperidonom, ugotovili povečano smrtnost v primerjavi s placebom. V kliničnih preizkušanjih, nadzorovanih s placebom, je bila smrtnost 4-odstotna pri bolnikih, zdravljenih s peroralno obliko risperidona, v primerjavi s 3,1-odstotno v skupini, ki je jemala placebo. Razmerje verjetnosti (95-odstotni interval zaupanja) je bilo 1,21 (0,7; 2,1). Povprečna starost (območje) umrlih bolnikov je bila 86 let (območje 67–100 let). Podatki iz dveh velikih opazovalnih preizkušanj, so pokazali, da je tveganje za smrt pri starejših bolnikih z demenco, ki so se zdravili s klasičnimi antipsihotiki, tudi malo povečano v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli antipsihotika. Za natančno oceno obsega tveganja ni dovolj podatkov in tudi vzrok povečanega tveganja ni znan. Prav tako ni jasno v kolikšni meri lahko povečano smrtnost v študijah pripišemo antipsihotikom in v kolikšni meri stanju oziroma bolezni bolnikov.

Sočasna uporaba s furosemidom

V kliničnih preizkušanjih, nadzorovanih s placebom, pri starejših bolnikih z demenco so ugotovili povečano smrtnost pri bolnikih, ki so sočasno jemali furosemid in risperidon (7,3-odstotna, povprečna starost 89 let, območje 75–97 let), v primerjavi z bolniki, ki so jemali samo risperidon (3,1-odstotna, povprečna starost 84 let, območje 70–96 let) ali samo furosemid (4,1-odstotna povprečna starost 80 let, interval 67–90 let). Povečano smrtnost so ugotovili v dveh od štirih kliničnih preizkušanjih. Pri sočasni uporabi drugih diuretikov (v glavnem tiazidnih diuretikov v majhnih odmerkih) ni bilo podobnih ugotovitev.

Opazili niso nobenega patofiziološkega mehanizma niti vzorca o vzrokih smrtnosti. Kljub temu je pred odločitvijo za sočasno uporabo te kombinacije ali sočasno zdravljenje z drugimi močnimi diuretiki treba pretehtati koristi in tveganje zdravljenja. Pri sočasni uporabi risperidona in drugih diuretikov niso opazili povečane smrtnosti. Ne glede na način zdravljenja je dehidracija splošni dejavnik tveganja za smrtnost, zato se ji moramo pri zdravljenju starejših bolnikov z demenco izogniti.

Možgansko-žilni neželeni dogodki

Približno 3-kratno povečanje tveganja za pojav možgansko-žilnih neželenih dogodkov so ugotavljali z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki v randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih pri bolnikih z demenco. Podatki iz šestih s placebom nadzorovanih študij pri večinoma starejših bolnikih (več kot 65 let) z demenco so pokazali, da so se možgansko-žilni neželeni dogodki (resni in neresni, skupaj) pojavili pri 3,3 % (33/1009) bolnikov, zdravljenih z risperidonom, in pri 1,2 % (8/712) bolnikov, zdravljenih s placebom. Razmerje verjetnosti (95-odstotni interval zaupanja) je bilo 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizem za to povečanje tveganja ni znan. Povečanega tveganja se ne da izključiti pri uporabi drugih antipsihotikov ali pri drugih populacijah bolnikov. Pri bolnikih s tveganjem za možgansko kap je treba risperidon uporabljati previdno.

V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo demenco je bilo tveganje za možgansko-žilne neželene dogodke pomembno večje pri bolnikih z mešano ali vaskularno demenco, zato bolnikov z drugimi vrstami demence (razen Alzheimerjevo) ne smemo zdraviti z risperidonom.

Priporočljivo je, da zdravniki pri starejših bolnikih z demenco pretehtajo pričakovane koristi in

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

tveganje zdravljenja z zdravilom Torendo Q-Tab, pri čemer morajo pri vsakem bolniku posebej upoštevati dejavnike tveganja za možgansko kap. Bolnike/skrbnike je treba opozoriti, da takoj poročajo o znakih in simptomih možgansko-žilnih neželenih dogodkov, kot so nenadna slabotnost ali otopelost obraza, rok ali nog in težave z govorom ali vidom. Nemudoma je treba oceniti vse možnosti zdravljenja, vključno z ukinitvijo risperidona.

Zdravilo Torendo Q-Tab se uporablja za kratkotrajno zdravljenje dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, pri katerih so bili nefarmakološki ukrepi delno uspešni ali neuspešni in pri katerih obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Bolnike je treba redno ocenjevati, prav tako tudi po nadaljevanju zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na alfa receptorje se lahko pojavi (ortostatska) hipotenzija, še zlasti na začetku zdravljenja. Pri sočasnem jemanju risperidona in antihipertenzivov so v obdobju prihoda zdravila na trg opazili klinično pomembno hipotenzijo. Pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (npr. s srčnim popuščanjem, srčnim infarktom, motnjami prevajanja, dehidracijo, hipovolemijo ali možgansko-žilno boleznijo) je treba risperidon uporabljati previdno in odmerek titrirati postopoma, kot je priporočeno (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi antipsihotikov, vključno z risperidonom, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet poročali zelo redko (< 1/10.000 bolnikov).

Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno nizko število levkocitov (WBC) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo je potrebno prve mesece zdravljenja skrbno spremljati. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov, je treba zdravljenje z risperidonom ukiniti.

Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav zvišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 1,0 x 10⁹/l) je potrebno zdravljenje z risperidonom ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi (TD/EPS)

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so povezali z nastankom tardivne diskinezije, za katero so značilni nehoteni ritmični gibi, predvsem jezika in/ali obraza. Pojav ekstrapiramidnih simptomov je dejavnik tveganja za nastanek tardivne diskinezije. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotičnimi zdravili.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (npr. metilfenidat) in risperidon, je potrebna previdnost, ker se pri prilagajanju odmerka enega zdravila ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Zdravljenje s stimulansi je priporočljivo prekiniti postopoma (glejte poglavje 4.5).

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Pri uporabi antipsihotikov so poročali tudi o pojavu nevroleptičnega malignega sindroma s hipertermijo, rigidnostjo mišic, avtonomno nestabilnostjo, moteno zavestjo in povečano koncentracijo serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni znaki vključujejo mioglobinurijo (rabdomiolizo) in akutno

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ledvično odpoved. V tem primeru prenehamo uporabljati vsa antipsihotična zdravila, tudi zdravilo Torendo Q-Tab.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimimi telesci

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ali z demenco z Lewyjevimimi telesci je treba pri predpisovanju antipsihotikov, vključno z zdravilom Torendo Q-Tab, pretehtati pričakovane koristi in tveganje zdravljenja, saj se Parkinsonova bolezen lahko ob jemanju risperidona poslabša. Tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in povečane občutljivosti za antipsihotična zdravila je pri obeh skupinah bolnikov večje. Taki bolniki niso bili vključeni v klinična preizkušanja. Povečana občutljivost za antipsihotična zdravila se poleg ekstrapiramidnih znakov kaže kot zmedenost, otopelost, negotovost pri hoji s pogostimi padci.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem z risperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. V nekaterih primerih so že pred tem poročali o zvečanju telesne mase, kar je lahko tudi dejavnik tveganja. O povezavi s ketoacidozo so poročali zelo redko, o diabetični komi pa redko. Skladno z antipsihotičnimi smernicami se priporoča ustrezno klinično spremljanje. Pri bolnikih, ki prejemajo atipične antipsihotike, vključno z risperidonom, je treba spremljati simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba redno spremljati ali je sladkorna bolezen ustrezno nadzorovana.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi risperidona so poročali o značilnem povečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je pogost neželeni učinek pri zdravljenju z zdravilom Torendo Q-Tab. Ocena plazemske koncentracije prolaktina je priporočljiva pri bolnikih, pri katerih so opazili neželene učinke, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (kot so ginekomastija, menstrualne motnje, anovulacija, motnje plodnosti, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, galaktoreja).

Na podlagi študij tkivnih kultur sklepajo, da prolaktin lahko vzpodbuja celično rast v človeških tumorjih dojke. Kljub temu da v kliničnih in epidemioloških študijah še niso dokazali jasne povezave med tumorji dojke in jemanjem antipsihotikov, je pri bolnikih z dejavniki tveganja v zgodovini bolezni potrebna previdnost. Pri bolnikih s hiperprolaktinemijo in bolnikih z verjetnimi, od prolaktina odvisnimi tumorji je pri uporabi risperidona potrebna previdnost.

Podaljšanje dobe QT

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o podaljšanju dobe QT. Kot pri drugih antipsihotikih je tudi pri risperidonu potrebna previdnost, če se predpisuje bolnikom z znano srčno-žilno boleznijo, bolnikom s prirojenim sindromom podaljšane dobe QT, bradikardijo ali neravnovesjem elektrolitov (hipokaliemijo, hipomagneziemijo), kar lahko poveča tveganje za aritmični učinek in v kombinaciji z zdravili, ki podaljšujejo dobo QT.

Epileptični napadi

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Torendo Q-Tab pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli epileptične napade (krče) ali druga stanja, ki lahko znižujejo prag vzdraženosti za epileptične napade.

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Priapizem

Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na alfa receptorje se lahko pojavi priapizem.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo, da v telesu motijo center za sposobnost zniževanja telesne temperature. Kadar se zdravilo Torendo Q-Tab predpisuje bolnikom s stanji, ki lahko prispevajo k zvišanju telesne temperature, npr. intenzivna telesna vadba, izpostavljenost močni toploti, sočasno zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili ali dehidracija, je potrebna posebna previdnost.

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah z risperidonom so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali stanj, kot so obstrukcija črevesja, Reyev sindrom in možganski tumorji.

Okvara ledvic in jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo zmanjšano sposobnost izločanja aktivne antipsihotične frakcije v primerjavi z odraslimi z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvaro jeter imajo zvišano plazemsko koncentracijo proste frakcije risperidona (glejte poglavje 4.2).

Venski trombembolizem

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o venskem trombembolizmu (VTE – venous thromboembolism). Pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, so pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, zato je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom Torendo Q-Tab ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE in uvesti ustrezne preventivne ukrepe.

Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, vključno z risperidonom (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mreže opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS).

IFIS lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po operaciji. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1 pred operacijo sive mreže niso ugotovili in jih je treba pretehtati glede na tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Pred predpisovanjem risperidona otrokom ali mladostnikom z vedenjskimi motnjami je treba ovrednotiti fizične in socialne vzroke agresivnega vedenja, npr. bolečino ali neprimerne zahteve okolja.

Zaradi možnih posledic na sposobnost učenja je treba pri tej populaciji skrbno spremljati sedativni učinek risperidona. Vpliv sedacije na pozornost se pri otrocih in mladostnikih lahko zmanjša s spremembo časa dajanja risperidona.

Risperidon je vplival na povečanje povprečne mase in indeksa telesne mase (ITM). Priporoča se merjenje telesne mase pred začetkom zdravljenja in nato njeno redno spremljanje. V dolgoročni odprti

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

razširjeni študiji so bile razlike v višini znotraj pričakovanih norm v skladu s starostjo otrok in mladostnikov. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in rast ni bil dovolj raziskan.

Zaradi možnega vpliva podaljšane prolaktinemije na rast in spolno dozorevanje otrok in mladostnikov je potrebno redno klinično preverjanje endokrinološkega statusa, vključno z meritvami višine in mase ter spremljanjem spolnega zorenja, menstrualnega cikla in možnih drugih učinkov, povezanih s prolaktinom.

Rezultati majhne postmarketinške observacijske študije so pokazali, da so bili preiskovanci, ki so prejeli risperidon, stari od 8 do 16 let v povprečju za 3,0 do 4,8 cm višji od preiskovancev, ki so prejeli druga antipsihotična zdravila. Študija sama ni bila zadostna, da bi lahko ugotovili ali je izpostavljenost risperidonu vplivala na končno višino pri odraslih ali so rezultati posledica direktnega vpliva risperidona na rast kosti, samega vpliva osnovne bolezni na rast kosti oziroma so rezultati boljšega nadzora osnovne bolezni povzročili porast linearne rasti.

Med zdravljenjem z risperidonom je potrebno tudi redno preverjanje ekstrapiramidnih in ostalih gibalnih motenj.

Posebna navodila za odmerjanje zdravila otrokom in mladostnikom so v poglavju 4.2.

Aspartam (E951) in sorbitol (E420)

To zdravilo vsebuje aspartam in sorbitol.

Aspartam je vir fenilalanina in lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo. Predkliničnih in kliničnih podatkov, s pomočjo katerih bi se ocenila uporaba aspartama pri dojenčkih, mlajših od 12 tednov, ni. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije povezane s farmakodinamiko

Zdravila, ki podaljšujejo QT interval

Tako kot pri drugih antipsihotikih je previdnost potrebna tudi pri predpisovanju zdravil, ki podaljšujejo dobo QT kot so antiaritmiki (kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), triciklični antidepresivi (amitriptilin), tetraciklični antidepresivi (maprotilin), nekateri antihistaminiki, drugi antipsihotiki, nekatera zdravila za zdravljenje malarije (kininu sorodne učinkovine in meflokin) in zdravila, ki povzročajo motnje v elektrolitskem ravnovesju (hipokaliemijo, hipomagneziemijo), bradikardijo ter zdravila, ki zavirajo presnovo risperidona v jetrih. Ta seznam je indikativen in ne vsebuje vseh zdravil.

Zdravila, ki delujejo na osrednji živčni sistem in alkohol

Zaradi povečanega tveganja za pojav sedacije je treba risperidon v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje, vključno z alkoholom, opioidi, antihistaminiki in benzodiazepini, uporabljati previdno.

Levodopa in dopaminski agonisti

Zdravilo Torendo Q-Tab lahko zavira učinek levodope in drugih dopaminskih agonistov. Če je ta kombinacija, posebno v končnem stadiju Parkinsonove bolezni, potrebna, je treba predpisati najmanjši učinkoviti odmerek vsakega zdravila.

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravila s hipotenzivnim učinkom

Pri sočasnem jemanju risperidona in antihipertenzivov v obdobju trženja zdravila so opazili klinično pomembno hipotenzijo.

Paliperidon

Sočasna uporaba peroralnih oblik zdravila Torendo Q-Tab s paliperidonom ni priporočljiva, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona, zato lahko pri sočasni uporabi obeh pride do aditivne izpostavljenosti aktivni antipsihotični frakciji.

Psihostimulansi

Kombinirana uporaba psihostimulansov (npr. metilfenidata) z risperidonom lahko ob spreminjanju odmerka enega zdravila ali obeh zdravil povzroči ekstrapiramidne simptome (glejte poglavje 4.4).

Interakcije povezane s farmakokinetiko

Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Torendo Q-Tab.

Risperidon se presnavlja pretežno s CYP2D6 in v manjši meri s CYP3A4. Risperidon in njegov aktivni presnovek 9-hidroksi-risperidon sta substrata P-glikoproteina (P-gp). Učinkovine, ki spreminjajo delovanje CYP2D6, ali učinkovine, ki močno zavirajo ali inducirajo delovanje CYP3A4 in/ali P-gp, lahko vplivajo na aktivno antipsihotično frakcijo risperidona.

Močni zaviralci CYP2D6

Sočasna uporaba zdravila Torendo Q-Tab z močnimi zaviralci CYP2D6 lahko zviša plazemsko koncentracijo risperidona, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije (kot je paroksetin, glejte spodaj). Verjetno tudi ostali zaviralci CYP 2D6, kot je kinidin na podoben način vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. Preden začnemo sočasno uporabljati ali ukinito paroksetin, kinidin ali drug močan zaviralec CYP 2D6 v velikih odmerkih, je treba odmerek zdravila Torendo Q-Tab ponovno oceniti.

Zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp

Sočasna uporaba zdravila Torendo Q-Tab z močnimi zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp lahko pomembno zviša plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Ob sočasni uvedbi ali ukinitvi itrakonazola ali drugega močnega zaviralca CYP3A4 in/ali P-gp, je treba odmerek zdravila Torendo Q-Tab ponovno oceniti.

Induktorji CYP3A4 in/ali P-gp

Sočasna uporaba zdravila Torendo Q-Tab z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali P-gp lahko zniža plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Ob sočasni uvedbi ali ukinitvi karbamazepina ali drugega močnega induktorja CYP3A4 in/ali P-gp, je treba odmerek zdravila Torendo Q-Tab ponovno oceniti. Učinek CYP3A4 induktorjev je odvisen od časa. Maksimalni učinek dosežejo najmanj dva tedna po indukciji. Nasprotno pa lahko pri prenehanju zdravljenja indukcija CYP3A4 upada najmanj dva tedna.

Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Klinično pomembnega izpodrinjanja posameznega zdravila iz beljakovin v plazmi pri sočasni uporabi zdravila Torendo Q-Tab z zdravili, ki se močno vežejo na beljakovine, ni.

Pri sočasni uporabi zdravil je treba upoštevati poti izločanja in možnost prilagajanja odmerjanja.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Pomembnost izidov teh študij pri pediatrični populaciji ni znana.

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila Torendo Q-Tab skupaj s psihostimulanti (npr. metilfenidatom) ni vplivala na farmakokinetiko in učinkovitost zdravila Torendo Q-Tab.

Primeri

Primeri zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje risperidona in tistih, ki na njegovo delovanje ne vplivajo so opisani spodaj:

Delovanje drugih zdravil na farmakokinetiko risperidona

Protimikrobna zdravila:

- eritromicin, zmeren zaviralec CYP3A4 in P-gp ne spremeni farmakokinetike risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- rifampicin, močan induktor CYP3A4 in P-gp znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Antiholinesteraze:

- donepezil in galantamin, substrata CYP2D6 in CYP3A4 ne kažeta klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Antiepileptiki:

- karbamazepin, močan induktor CYP2D6 in P-gp znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podoben učinek lahko pričakujemo pri fenitoinu in fenobarbitalu, ki inducirajo CYP 3A4 jetrne encime kot tudi P-glikoprotein (P-gp).
- topiramid zmeroma zmanjša biorazpoložljivost risperidona, ne pa njegove antipsihotične frakcije, zato ta interakcija ni klinično pomembna.

Antimikotiki:

- itraconazol, močan zaviralec CYP3A4 in P-gp, je pri odmerku 200 mg/dan in odmerku risperidona 2 do 8 mg/dan, zvišal plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije za približno 70%.
- ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4 in P-gp je pri odmerku 200 mg/dan zvišal plazemske koncentracije risperidona in znižal plazemske koncentracije 9-hidroksi-risperidon

Antipsihotiki:

- fenotiazini lahko zvišajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Protivirusna zdravila:

- zaviralci proteaze: podatkov iz kliničnih študij ni na voljo. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A4 in šibek zaviralec CYP2D6, ritonavir in z ritonavirjem okrepljeni zaviralci proteaze lahko zvišajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta:

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- nekateri zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zvišajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov:

- verapamil, zmeren zaviralec CYP3A4 in P-gp zviša plazemsko koncentracijo risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Zdravila z delovanjem na prebavila:

- antagonisti histaminskih receptorjev H2: cimetidin in ranitidin, šibka zaviralca CYP3A4 in CYP2D6, zvišata biorazpoložljivost risperidona in mejno koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in triciklični antidepresivi:

- fluoksetin, močan zaviralec CYP2D6, zviša plazemske koncentracije risperidona, manj pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.
- paroksetin, močan zaviralec CYP2D6, zviša plazemske koncentracije risperidona in manj plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije pri odmerkih do 20 mg/dan. Večji odmerki paroksetina lahko zvišajo plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.
- triciklični antidepresivi lahko zvišajo plazemske koncentracije risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. amitriptilin ne vpliva na farmakokinetiko risperidona ali njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- sertralin, šibek zaviralec CYP2D6 in fluvoksamin, šibek zaviralec CYP3A4, v odmerkih do 100 mg/dan nista povezana s klinično pomembnimi spremembami koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Vendar pa lahko odmerki sertralina ali fluvoksamina, večjih od 100 mg/dan, zvišajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Delovanje risperidona na farmakokinetiko drugih zdravil

Antiepileptiki:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko valproata ali topiramata.

Antipsihotiki:

- aripiprazol, substrat CYP2D6 in CYP3A4: tablete ali injekcije risperidona ne vplivajo na skupno farmakokinetiko aripiprazola in njegovega aktivnega presnovka, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- risperidon nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Litij:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko litija.

Sočasna uporaba risperidona in furosemda

- Glejte poglavje 4.4 glede povečane smrtnosti pri starejših bolnikih z demenco, ki sočasno prejemajo furosemid.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varnosti uporabe risperidona med nosečnostjo pri ženskah ni dovolj podatkov. V študijah na živalih risperidon ni bil teratogen, so se pa pokazali ostali vplivi na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Torendo Q-Tab), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Zdravilo Torendo Q-Tab naj se med nosečnostjo uporablja le, kadar njegova prednost odtehta tveganje. Če je med nosečnostjo potrebna ukinitve, ne sme biti nenadna.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se risperidon in 9-hidroksirisperidon izločata v mleko. Dokazano je bilo, da se v manjših količinah izločata v materino mleko tudi pri človeku. Podatki o neželenih učinkih pri dojenih otrocih niso na voljo, zato je treba pretehtati prednosti dojenja glede na možno tveganje za otroka.

Plodnost

Tako kot drugi antagonisti receptorjev D2, tudi risperidon zviša koncentracije prolaktina. Hiperprolaktinemija lahko zavre hipotalamični gonadoliberin (GnRH-Gonadotropin-releasing hormone) in povzroči zmanjšano izločanje gonadotropina v hipofizi. To lahko zavira reproduktivno funkcijo tako, da oslabi steroidogenezo spolnih žlez pri moških in ženskih bolnikih.

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Torendo Q-Tab lahko zaradi možnega blagega ali zmernege vpliva na živčni sistem in vid (glejte poglavje 4.8) vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Bolnikom je zato treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler se ne ugotovi njihova občutljivost za zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo (pogostnost $\geq 1/10$), so: parkinsonizem, sedacija/somnolenca, glavobol in nespečnost.

Med neželene učinke zdravila, ki so bili odvisni od odmerka sta vključena tudi parkinsonizem in akatizija.

Navedeni so vsi neželeni učinki, ki so bili javljeni iz kliničnih preizkušanj in izkušenj v obdobju trženja.

Opredelevitev pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah po pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razdelitev po organskih sistemih	Neželeni učinki zdravila				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		pljučnica, bronhitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis, okužba sečil, okužba ušesa, gripa	okužba dihal, cistitis, okužba očesa, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, lokalizirana okužba, virusna	okužba	

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

			okužba, akarodermatitis		
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			nevtropenija, zmanjšanje števila belih krvnih celic, trombocitopenija, anemija, zmanjšan hematokrit, zvečanje števila eozinofilcev	agranulocitoza ^c	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost	anafilaktična reakcija ^c	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinemija ^a		motnje v izločanju antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		zvečana telesna masa, zvečan tek, zmanjšanj tek	sladkorna bolezen ^b , hiperglikemija, polidipsija, zmanjšana telesna masa, anoreksija, zvišana koncentracija holesterola v krvi	zastropitev z vodo ^c , hipoglikemija, hiperinsulinemija ^c , zvišana koncentracija trigliceridov v krvi	diabetična ketoacidoza
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost ^d	motnje spanja, agitacija, depresija, anksioznost	manija, stanje zmedenosti, zmanjšan libido, živčnost, nočne more	katatonija, somnambulizem, s spanjem povezane motnje hranjenja, otopelost, anorgazmija	
<i>Bolezni živčevja</i>	sedacija/somnolenca, parkinsonizem ^d , glavobol	akatzizija ^d , distonija ^d , omotica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ^d , sinkopa,	nevroleptični maligni sindrom, možgansko-žilne motnje, diabetična koma, tresenje glave	

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

			psihomotorična hiperaktivnost, motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrija, disgevizija, hipestezija, parestezija		
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid, konjunktivitis	fotofobija, suhe oči, povečano solzenje, očesna hiperemija	glavkom, motnja premikanja oči, obračanje oči, kraste na robovih vek, sindrom ohlapne šarenice (medoperativni) ^c	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			vrtoglavica, tinitus, bolečina v ušesu		
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitanje	sinusna aritmija	
<i>Žilne bolezni</i>		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rdečica	pljučna embolija, venska tromboza	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja, faringolarinģealna bolečina, kašelj, epistaksa,	aspiracijska pljučnica, pljučna kongestija, kongestija	sindrom apneje v spanju, hiperventilacija	

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		kongestija nosne sluznice	dihal, sopenje, piskanje, disfonija, bolezni dihal		
<i>Bolezni prebavil</i>		bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtje, driska, dispepsija, suha usta, zobobol	inkontinenca blata, fekalom, gastroenteritis, disfagija, flatulenca	pankreatitis, zapora tankega črevesja, otečen jezik, heilitis	ileus
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaj, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hipekeratoza, ekcem, suha koža, razbarvanje kože, akne, seboreični dermatitis, bolezni kože, poškodba kože	medikamentozni izpuščaj, prhljaj	angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		mišični krč, mišično- skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgiija	zvišanje koncentracije kreatinin fosfokinaze v krvi, nenormalna telesna drža, togost sklepov, otekanje sklepov šibkost mišic, bolečina v vratu	rabdiomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>		inkontinenca urina	polakiurija, retenca urina, disurija		
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>				sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku ^c	
<i>Motnje reprodukcije in</i>			erektilna disfunkcija,	priapizem ^c , zapoznela	

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>dojk</i>			motnje ejakulacije, amenoreja, motnje menstrualnega ciklusa ^d , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečina v dojkah, nelagodje v dojkah, izcedek iz nožnice	menstruacija, zamašitev mlečnih vodov, povečanje dojk, izcedek iz dojk	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		edem ^d , pireksija, bolečina v prsih, astenija, utrujenost, bolečina	edem obraza, mrazenje, zvišana telesna temperatura, nenormalna drža, žeja, nelagodje v prsih, splošno slabo počutje, nenormalno počutje, neugodje	hipotermija, znižana telesna temperatura, hladne okončine, sindrom odtegnitve zdravila, induracija ^c	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			zvišana koncentracija transaminaz, zvišana koncentracija gama glutamiltransferaz, zvišanje jetrnih encimov	zlatenica	
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		padci	bolečina po posegu		

^a Hiperprolaktinemija lahko v nekaterih primerih vodi do ginekomastije, motenj menstruacije, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, motenj plodnosti, zmanjšane libida, motenj erekcije.

^b V s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih so o pojavu sladkorne bolezni poročali pri 0,18 % bolnikov, ki so prejeli risperidon, v primerjavi z 0,11 % v skupini, ki je prejela placebo. Celokupna pojavnost pri vseh bolnikih, ki so prejeli risperidon v vseh kliničnih preskušanjih je bila 0,43 %.

^c Neželjeni učinki, ki se niso pojavili v kliničnih preskušanjih z risperidonom, pojavili pa so se v obdobju trženja z risperidonom.

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

^d Lahko se pojavijo ekstrapiramidne motnje: **parkinsonizem** (povečano izločanje slin, muskuloskeletna togost, parkinsonizem, slinjenje, okorelost po tipu zobatega kolesa, bradikinezija, hipokinezija, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni glabelarni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju), **akatizija** (akatizija, vznemirjenost, hiperkinezija in sindrom nemirnih nog), tremor, **diskinezija** (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetoza, atetoza, in mioklonus), distonija.

Distonija vključuje distonijo, hipertonijo, okorel vrat, nenamerne mišične kontrakcije, mišične kontrakcije, blefarospazem, zavijanje oči, paralizo jezika, obrazni krč, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealni spazem, plevrotonus, spazem jezika in trizmus. Naveden je širši nabor simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Nespečnost vključuje težave ob usnavanju, prebujanje ponoči. **Konvulzije** vključujejo konvulzije tipa grand mal. Motnje menstruacijskega cikla vključujejo neredne menstruacije, oligomenorejo. **Edem** vključuje generaliziran edem, periferni edem, vtisljiv edem.

Neželeni učinki poročani z različnimi oblikami paliperidona

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injekcije) odvisna eden od drugega. Dodatno k zgoraj navedenim neželenim učinkom so pri uporabi paliperidona poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo tudi pri uporabi risperidona.

Srčne bolezni: ortostatski posturalni tahikardni sindrom

Učinki pri celotni skupini zdravil

Kot pri ostalih antipsihotikih so tudi pri uporabi risperidona v obdobju trženja zelo redko poročali o primerih podaljšanja dobe QT. Ostali vplivi zdravil iz te skupine na srce, o katerih so poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšujejo dobo QT, so ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, nenadna smrt, srčni zastoj in torsades de pointes.

Venski trombolizem

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o pojavu venskega trombolizma (neznana pogostnost), vključno s primeri pljučnega embolizma in globoke venske tromboze.

Pridobivanje telesne mase

Z združevanjem podatkov iz 6- do 8-tedenskih s placebom nadzorovanih preizkušanj so primerjali odstotke pri odraslih bolnikih s shizofrenijo, ki so prejeli risperidon in placebo in so izpolnjevali kriterij telesne mase, to je ≥ 7 -odstotno povečanje telesne mase, ter ugotovili statistično značilno večjo nagnjenost k povečanju telesne mase pri risperidonu (18 %) v primerjavi s placebom (9 %). Z združevanjem podatkov iz 3-tedenskih s placebom nadzorovanih preizkušanj pri odraslih bolnikih z akutno manijo je bilo nagnjenje k povečanju telesne mase za ≥ 7 % na koncu preizkušanja primerljivo v skupinah, ki sta prejeli risperidon (2,5 %) in placebo (2,4 %), in nekoliko višje v aktivni kontrolni skupini (3,5 %).

V dolgoročnih študijah pri otrocih in mladostnikih z vedenjskimi in drugimi razdiralnimi motnjami se je njihova telesna masa po 12 mesecih zdravljenja povečala za povprečno 7,3 kg. Pričakovano povečanje telesne mase pri normalnih otrocih med 5. in 12. letom starosti je 3 do 5 kg na leto. Deklice od 12. do 16. leta še vedno pridobivajo 3 do 5 kg na leto, medtem ko fantje pridobivajo približno 5 kg na leto.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Neželeni učinki, ki so se pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavljali pri starejših bolnikih z demenco ali pri otrocih in mladostnikih, so opisani v nadaljevanju.

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Starejši bolniki z demenco

Pri starejših bolnikih z demenco so v kliničnih preizkušanjih poročali o prehodnem ishemičnem napadu in možgansko-žilnih dogodkih z 1,4- oziroma 1,5-odstotno pogostostjo. Dodatno so se pri starejših bolnikih z demenco s ≥ 5 -odstotno pogostostjo in z vsaj dvakrat večjo pogostostjo kot pri ostali odrasli populaciji pojavljale okužbe urinarnega trakta, periferni edem, letargija in kašelj.

Pediatrična populacija

Na splošno pričakujemo, da bodo neželeni učinki pri otrocih podobni tem, kot so že opaženi pri odraslih.

O naslednjih neželenih učinkih so pri otrocih in mladostnikih (od 5 do 17 let) poročali s ≥ 5 -odstotno pogostostjo in vsaj dvakrat pogosteje kot v kliničnih preizkušanjih pri odraslih: dremavost/sedacija, utrujenost, glavobol, povečan apetit, bruhanje, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, bolečine v trebuhu, vrtoglavica, kašelj, zvišana telesna temperatura, tremor, driska, enureza.

Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in višino še ni bil zadosti raziskan (glejte poglavje 4.4, podpoglavje "Otroci in mladostniki").

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Na splošno so znaki in simptomi prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, posledica povečanja znanih farmakoloških učinkov risperidona. Gre za dremavost in sedacijo, tahikardijo, hipotenzijo in ekstrapiramidne znake. Pri prevelikem odmerjanju so opazili podaljšanje dobe QT in konvulzije. O torsades de pointes so poročali v povezavi s sočasnim jemanjem prevelikih odmerkov risperidona in paroksetina.

Če je bolnik zaužil prevelik odmerek, je treba upoštevati tudi druga zdravila, ki jih jemlje.

Zdravljenje

Vzpostaviti in vzdrževati je treba proste dihalne poti ter zagotoviti primerno oksigenacijo in ventilacijo. Samo, če je od zaužitja zdravila minila manj kot ena ura, priporočamo uporabo aktivnega oglja in odvajal. Od vsega začetka moramo spremljati delovanje srca in ožilja (monitoring). Da odkrijemo morebitne aritmije, moramo stalno spremljati EKG.

Za risperidon ni specifičnega antidota, zato uporabljamo ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulacijski kolaps zdravimo s primernimi postopki, kot so uporaba intravenske tekočine in/ali simpatikomimetikov. Pri hudih ekstrapiramidnih znakih uporabimo antiholinergična zdravila. Do ozdravitve moramo bolnika stalno opazovati in nadzorovati.

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX08.

Mehanizem delovanja

Risperidon je selektiven monoaminergičen antagonist z edinstvenimi lastnostmi. Ima veliko afiniteto za serotoninske receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Veže se tudi na adrenergične receptorje alfa₁ in z manjšo afiniteto na histaminske receptorje H₁ in adrenergične receptorje alfa₂. Nima afinitete za vezavo na holinergične receptorje. Čeprav je močan antagonist D₂, kar verjetno povzroča izboljšanje pozitivnih znakov shizofrenije, v manjši meri zavira motorično aktivnost in povzroča manj katepsije kot klasični nevroleptiki. Uravnoteženo osrednje antagonistično delovanje serotonina in dopamina lahko zmanjša občutljivost za ekstrapiramidne neželene učinke in razširi terapevtsko učinkovitost na negativne in afektivne znake shizofrenije.

Farmakodinamični učinki

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost kratkotrajnega zdravljenja shizofrenije z risperidonom so ocenili v štirih študijah, ki so trajale od 4 do 8 tednov in so vključevale 2500 bolnikov, ki so ustrezali kriterijem za shizofrenijo po DSM-IV. V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preizkušanju, ki je vključevalo titriranje risperidona do odmerkov 10 mg na dan, razdeljenih na dva odmerka, je bil risperidon učinkovitejši v primerjavi s placebom glede na celoten rezultat po lestvici BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). V 8-tedenskem s placebom nadzorovanem preizkušanju, kjer so risperidon dajali v štirih določenih odmerkih (2, 6, 10 in 16 mg na dan, razdeljeno na dva odmerka), je bil risperidon v vseh štirih odmerkih učinkovitejši od placeba glede na celoten rezultat po lestvici PANSS (Positive and negative Syndrome Scale). V 8-tedenskem preizkušanju primerjave odmerkov, kjer so risperidon dajali v petih določenih odmerkih (1, 4, 8, 12 in 16 mg na dan, razdeljeno na dva odmerka), so bili rezultati glede na celoten rezultat po lestvici PANSS v skupinah, ki so prejemale odmerke po 4, 8 in 16 mg na dan, boljši v primerjavi s skupino, ki je prejemale 1 mg risperidona. V 4-tedenskem s placebom nadzorovanem preizkušanju, kjer so risperidon dajali v dveh določenih odmerkih (4 in 8 mg na dan), so bili rezultati v obeh skupinah, ki sta prejemale risperidon boljši v primerjavi s skupino, ki je prejemale placebo v več meritvah po lestvici PANSS, vključno s celotnim rezultatom po lestvici PANSS in s stopnjo odziva (> 20-odstotno zmanjšanje skupne ocene po lestvici PANSS). V dolgoročnem preizkušanju so opazovali ponovni pojav simptomov shizofrenije pri ambulantno zdravljenih odraslih, ki so pretežno ustrezali kriterijem za shizofrenijo po DSM-IV in so bili zdravljeni z antipsihotikom ter klinično stabilni vsaj 4 tedne. Randomizirali so jih v skupini, ki sta 1 do 2 leti prejemale 2 do 8 mg risperidona na dan ali haloperidol. Pri bolnikih, ki so prejemale risperidon, je bil čas do ponovnega pojava simptomov shizofrenije daljši kot pri tistih, ki so prejemale haloperidol.

Manične epizode pri bipolarni motnji

Učinkovitost risperidona v monoterapiji akutnega zdravljenja maničnih epizod, ki so povezane z bipolarno motnjo tipa I, so ocenjevali v treh dvojno slepih s placebom nadzorovanih študijah pri približno 820 bolnikih z bipolarno motnjo tipa I, ki so ustrezali kriterijem DSM-IV. V treh študijah je bil risperidon v odmerkih po 1 do 6 mg na dan (začetni odmerek v dveh študijah je bil 3 mg, v eni pa 2 mg) statistično značilno bolj učinkovit od placeba glede na vnaprej postavljen primarni cilj, kot je bila sprememba skupne ocene po lestvici YMRS (Young Mania Rating Scale) v 3. tednu glede na

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

izhodiščno vrednost. Sekundarni rezultati učinkovitosti so bili večinoma v skladu s primarnimi. Odstotek bolnikov s ≥ 50 -odstotnim zmanjšanjem skupne ocene po lestvici YMRS v 3. tednu, glede na izhodiščno vrednost, je bil pri risperidonu značilno višji kot pri placebo. Ena izmed treh študij je vključevala skupino s haloperidolom in 9-tedensko dvojno slepo vzdrževalno fazo. Sprememba skupne ocene po lestvici YMRS glede na izhodiščno vrednost je kazala na stalno izboljševanje in je bila v 12. tednu primerljiva med risperidonom in haloperidolom.

Učinkovitost zdravljenja akutne manije z risperidonom in stabilizatorjem razpoloženja je bila prikazana v eni od dveh 3-tedenskih dvojno slepih študij pri približno 300 bolnikih, ki so ustrezali kriterijem za bipolarno motnjo tipa I po DSM-IV. V 3-tedenski študiji je bilo zdravljenje z dodatkom 1 do 6 mg risperidona na dan (z začetnim odmerkom 2 mg na dan) k litiju ali valproatu uspešnejše kot sama litij ali valproat glede na vnaprej postavljen primarni cilj, ki je bil sprememba skupne ocene po lestvici YMRS v 3. tednu glede na izhodiščno vrednost. V drugi 3-tedenski študiji z 1 do 6 mg risperidona na dan (z začetnim odmerkom 2 mg na dan) skupaj z litijem, valproatom ali karbamazepinom zdravljenje v zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS ni bilo uspešnejše kot s samim litijem, valproatom ali karbamazepinom. Možni razlog za neuspeh te študije je povečan očistek risperidona in 9-hidroksirisperidona s karbamazepinom, kar je zmanjšalo vrednosti risperidona in 9-hidroksirisperidona pod terapevtsko raven. Ko so v *post hoc* analizi izpustili podatke iz skupine s karbamazepinom, je risperidon skupaj z litijem in valproatom skupno oceno po lestvici YMRS zmanjšal uspešneje kot sama litij in valproat.

Dolgotrajna agresija pri bolnikih z demenco

Učinkovitost risperidona pri zdravljenju vedenjskih in psiholoških simptomov demence (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD), ki vključujejo vedenjske motnje, kot so agresija, agitacija, psihoza, motnje aktivnosti in čustvovanja, je bila prikazana v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preizkušanjih pri 1150 starejših bolnikih z zmerno do hudo demenco. Ena študija je vključevala določene odmerke risperidona, in sicer 0,5, 1 in 2 mg na dan. Dve študiji s poljubnim odmerkom risperidona sta vključevali dve skupini z odmerki od 0,5 do 4 mg na dan in od 0,5 do 2 mg na dan. Risperidon je bil statistično značilno in klinično bolj učinkovit pri zdravljenju agresije in manj pri zdravljenju agitacije in psihoze pri starejših bolnikih z demenco (merjeno po lestvicah BEHAVE-AD (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease) in CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)). Učinek zdravljenja z risperidonom je bil neodvisen od rezultatov kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti (KPSS) (in posledično od stopnje demence), od sedativnih lastnosti risperidona, od prisotnosti ali odsotnosti psihoze in od vrste demence (Alzheimerjeve, vaskularne ali mešane) (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Vedenjske motnje

Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju razdiralnih vedenjskih motenj je bila prikazana v dveh dvojno slepih s placebom nadzorovanih preizkušanjih pri približno 240 bolnikih, starih od 5 do 12 let, z diagnozo razdiralne vedenjske motnje po DSM-IV in s podpovprečnimi inteligenčnimi sposobnostmi ali blago do zmerno duševno manjrazvitostjo in/ali težavami pri učenju. V teh dveh študijah je bil risperidon v odmerkih od 0,02 do 0,06 mg/kg na dan značilno bolj učinkovit kot placebo glede na vnaprej postavljen primarni cilj: sprememba skupne ocene po lestvici N-CBRF (Nisonger-Child Behaviour Rating Form) v 6. tednu glede na izhodiščno vrednost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Risperidon se presnavlja v 9-hidroksirisperidon, ki ima podobne farmakološke lastnosti kot risperidon (glejte *Biotransformacija in izločanje*).

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Absorpcija

Risperidon se po peroralni uporabi popolnoma absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi v 1 do 2 urah. Njegova absolutna biološka uporabnost po peroralni aplikaciji je 70-odstotna (CV = 25 %), relativna biološka uporabnost po peroralni aplikaciji tablet pa 94-odstotna (CV = 10 %) v primerjavi z raztopino.

Hrana ne vpliva na absorpcijo, zato se risperidon lahko jemlje ne glede na obroke. Pri številnih bolnikih je stanje dinamičnega ravnovesja risperidona doseženo v enem dnevu, 9-hidroksirisperidona pa v 4 do 5 dneh.

Porazdelitev

Risperidon se hitro porazdeli. Volumen porazdelitve je 1 do 2 l/kg. V plazmi se risperidon veže na albumin in kisli glikoprotein alfa₁. Na plazemske beljakovine se veže 90 % risperidona in 77 % 9-hidroksirisperidona.

Biotransformacija

Citokrom CYP 2D6 presnovi risperidon v 9-hidroksirisperidon, katerega farmakološko delovanje je podobno kot pri risperidonu. Risperidon skupaj z 9-hidroksirisperidonom tvori aktivno antipsihotično frakcijo. Citokrom CYP 2D6 je podvržen genskemu polimorfizmu. Ljudje z dobro presnovo CYP 2D6 risperidon hitro pretvorijo v 9-hidroksirisperidon, medtem ko ga ljudje s slabo presnovo CYP 2D6 pretvorijo veliko počasneje. Čeprav imajo ljudje z boljšo presnovo manjše koncentracije risperidona in večje koncentracije 9-hidroksirisperidona kot ljudje s slabšo presnovo, je skupna farmakokinetika risperidona in 9-hidroksirisperidona (to je aktivna antipsihotična frakcija) po enkratnem ali večkratnem odmerku pri obeh podobna.

Risperidon se presnavlja tudi z N-dealkilacijo. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da risperidon v terapevtskih koncentracijah bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoenzimi citokroma P₄₅₀, vključno s CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 in CYP 3A5. En teden po peroralni aplikaciji risperidona se 70 % odmerka izloči z urinom, 14 % pa z blatom. Risperidon in 9-hidroksirisperidon predstavljata 35 do 45 % peroralnega odmerka v urinu. Ostalo je neaktivni presnovek. Po peroralni uporabi pri psihotičnih bolnikih se risperidon izloča z razpolovnim časom okoli 3 ure. Razpolovni čas izločanja 9-hidroksirisperidona in aktivne antipsihotične frakcije je 24 ur.

Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije risperidona so v razponu terapevtskih odmerkov sorazmerne z velikostjo odmerka.

Starejši bolniki ter bolniki z jetrno in ledvično okvaro

Študija po enkratnem odmerku risperidona je pokazala v povprečju za 43 % večje aktivne plazemske koncentracije antipsihotične frakcije, 38 % daljši razpolovni čas in za 30 % zmanjšan očistek aktivne antipsihotične frakcije pri starejših ljudeh.

Pri odraslih z zmerno okvaro ledvic je bil očistek aktivne oblike ~48% očistka pri zdravih mladih odraslih osebah. Pri odraslih s hudo okvaro ledvic je bil očistek aktivne oblike ~31% očistka pri zdravih mladih odraslih osebah. Razpolovni čas aktivne oblike je bil 16,7 ur pri mladih odraslih, 24,9 ur pri odraslih z zmerno okvaro ledvic (ali ~1,5-krat daljši kot pri mladih odraslih) in 28,8 ur pri tistih s hudo okvaro ledvic (ali ~1,7-krat daljši kot pri mladih odraslih). Pri bolnikih z okvaro jeter so bile plazemske koncentracije normalne, srednje plazemske koncentracije prostega risperidona pa za 37,1 % večje.

Peroralni očistek in razpolovni čas izločanja risperidona in njegove aktivne oblike pri odraslih z zmerno in hudo okvaro jeter se nista pomembno razlikovala od tistih pri mladih zdravih odraslih osebah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika risperidona, 9-hidroksirisperidona in aktivne antipsihotične frakcije je podobna pri

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

otročih in odraslih.

Spol, rasa, kajenje

Analiza populacijske farmakokinetike ni pokazala vplivov spola, rase ali kajenja na farmakokinetiko risperidona ali aktivne antipsihotične frakcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah (sub)kronične toksičnosti na spolno nezrelih podganah in psih je bil prisoten od odmerka odvisen vpliv na spolovila in mlečne žleze samcev in samic. Ti učinki so bili povezani s povečanimi serumskimi vrednostmi prolaktina, ki so posledica antagonističnega delovanja risperidona na dopaminske receptorje D₂. Poleg tega so študije na tkivnih kulturah pokazale, da prolaktin lahko spodbudi rast rakavih celic pri raku dojke. Risperidon ni bil teratogen pri podganah in kuncih. V študijah reprodukcije pri podganah z risperidonom so opazili neželene učinke na obnašanje med parjenjem pri starših, na porodno težo in na stopnjo preživetja mladičev. Pri podganah je bila intrauterina izpostavljenost risperidonu povezana s kognitivnim primanjkljajem v odrasli dobi. Tudi drugi antagonisti dopamina so po dajanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj pri mladičih. V študiji toksičnosti pri mladih podganah, so opazili povečano smrtnost mladičev in zapoznel telesni razvoj. V 40 tedenski študiji pri mladih psih so opazili zapoznelo spolno dozorevanje. Pri odmerkih, ki so bili 3,6 krat višji od največje peroralne izpostavljenosti pri mladostnikih (1,5 mg/dan, na osnovi AUC), vpliva na rast dolgih kosti ni bilo. Učinke na rast dolgih kosti in spolno dozorevanje psov so opazili pri odmerkih, ki so bili 15 krat višji od največje peroralne izpostavljenosti pri mladostnikih.

V številnih različnih testih risperidon ni bil genotoksičen. Pri študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših so opazili povečano pogostost adenomov žleze hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečne žleze (pri obeh vrstah). Ti tumorji so lahko povezani z dolgotrajnejšim antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje D₂ in s hiperprolaktinemijo. Pomen najdbe tumorjev pri glodalcih za oceno tveganja pri človeku ni znana. Študije *in vitro* in *in vivo* na živalskih modelih kažejo, da veliki odmerki lahko povzročijo podaljšanje dobe QT, kar povezujejo s teoretičnim povečanjem tveganja za pojav torsades de pointes pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
kopolimer bazičnega butilmetakrilata
povidon
mikrokristalna celuloza (E460)
hidroksipropilceluloza (E463)
aspartam (E951)
krospovidon
rdeči železov oksid (E172)
aroma zelene mete
aroma poprove mete (sorbitol /E420/)
kalcijev silikat (E552)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Risperidone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 30 orodisperzibilnih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 28 orodisperzibilnih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Navodilo za uporabo orodisperzibilnih tablet je v poglavju 4.2.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/02151/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 9. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 10. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 12. 2020