

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Rispolux 2 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg risperidona.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 101,45 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Marelične ovalne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo in vtisnjeno oznako »2« na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Risperidon je namenjen zdravljenju shizofrenije.

Risperidon je namenjen zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo.

Risperidon je namenjen kratkoročnemu zdravljenju (do 6 tednov) persistentne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, ki se ne odziva na nefarmakološko zdravljenje, in kadar obstaja tveganje, da bolnik poškoduje sebe ali druge.

Risperidon je namenjen kratkoročnemu simptomatskemu zdravljenju (do 6 tednov) persistentne agresije pri vedenjskih motnjah otrok, starejših od 5 let, in mladostnikov s podpovprečnimi intelektualnimi sposobnostmi ali duševno zaostalostjo, diagnosticirano po kriterijih DSM-IV, pri katerih izrazitost agresivnega ali drugih oblik razdiralnega vedenja zahteva farmakološko zdravljenje. Farmakološko zdravljenje mora biti integralni del obsežnejšega programa zdravljenja, ki vključuje psihosocialni in vzgojni pristop. Priporočljivo je, da risperidon predpiše specialist s področja otroške nevrologije ali psihiatrije za otroke in mladostnike oziroma zdravnik z dobrim poznavanjem vedenjskih motenj pri otrocih in mladostnikih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### Shizofrenija

##### *Odrasli*

Risperidon lahko dajemo enkrat ali dvakrat dnevno.

Zdravljenje začnemo z 2 mg zdravila dnevno. Naslednji dan lahko odmerek povišamo na 4 mg dnevno.

V nadaljevanju zdravljenja lahko odmerek ostane nespremenjen ali pa ga po potrebi prilagodimo posameznemu bolniku. Za večino bolnikov je optimalni odmerek 4–6 mg dnevno. Pri nekaterih bolnikih je titracijska faza lahko počasnejša in jim zadostuje manjši začetni in vzdrževalni odmerek.

Odmerki, višji od 10 mg na dan, niso bili učinkovitejši od nižjih odmerkov. Višji odmerki so povezani z večjim tveganjem za pojav ekstrapiramidnih neželenih učinkov. Varnost uporabe zdravila v odmerkih, višjih od 16 mg dnevno, ni bila ovrednotena, zato uporaba takšnih odmerkov ni priporočena.

#### *Starejši*

Priporočamo, da zdravljenje začnete z 0,5\* mg dvakrat dnevno. Ta odmerek lahko pri vsakem bolniku prilagajamo individualno (od 0,5 mg\* dvakrat dnevno do 1-2 mg dvakrat dnevno).

\* za odmerke, ki jih ne moremo doseči z zdravilom Risperlux 2 mg, so na voljo druge oblike risperidona.

#### *Pediatrična populacija*

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

### Manične epizode pri bipolarni motnji

#### *Odrasli*

Zdravljenje začnemo z 2 mg risperidona enkrat na dan. Odmerek prilagajamo, če je to potrebno, po 1 mg na dan in v časovnih razmakih, ki niso krajši od 24 ur. Risperidon lahko dajemo v odmerkih v razponu od 1 do 6 mg na dan. Za vsakega bolnika se odmerek prilagodi, da se doseže optimalno stopnjo učinkovitosti in primernosti odmerka. Dnevni odmerki risperidona, ki presegajo 6 mg, pri bolnikih z maničnimi epizodami niso preučevali. Kot pri vsakem simptomatskem zdravljenju moramo tudi nadaljevanje zdravljenja z risperidonom redno ocenjevati in upravičiti.

#### *Starejši*

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg\* dvakrat na dan. Ta odmerek lahko individualno zvišujemo po 0,5 mg\* dvakrat na dan do odmerka 1 do 2 mg. Ker so klinične izkušnje pri starejših omejene, je potrebna previdnost.

\* za odmerke, ki jih ne moremo doseči z zdravilom Risperlux 2 mg, so na voljo druge oblike risperidona.

#### *Pediatrična populacija*

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

### Persistentna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco

Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg\* dvakrat na dan. Odmerek lahko individualno povečamo v korakih po 0,25 mg\* dvakrat dnevno, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni vzdrževalni odmerek za večino bolnikov je 0,5 mg\* dvakrat dnevno. Nekaterim bolnikom pomagajo odmerki do 1 mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih s persistentno agresijo pri Alzheimerjevi demenci se risperidona ne sme uporabljati dlje kot 6 tednov. Med zdravljenjem je treba terapevtski odziv bolnikov ocenjevati pogosto in redno ter ponovno oceniti potrebo po nadaljnjem zdravljenju.

\* za odmerke, ki jih ne moremo doseči z zdravilom Risperlux 2 mg, so na voljo druge oblike risperidona.

### Vedenjske motnje

#### *Pediatrična populacija: Otroci in mladostniki od 5. do 18. leta starosti*

Za osebe  $\geq 50$  kg je priporočeni začetni odmerek 0,5 mg\* enkrat na dan. Ta odmerek lahko po potrebi individualno prilagajamo za 0,5 mg\* enkrat na dan, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 1 mg enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom pomaga že odmerek 0,5 mg\* enkrat na dan, medtem ko drugi morda potrebujejo odmerek 1,5 mg\* enkrat na dan. Za osebe  $< 50$  kg je priporočeni začetni odmerek 0,25 mg\* enkrat na dan. Ta odmerek lahko po potrebi individualno prilagajamo za 0,25 mg\* enkrat na dan, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan. Optimalni odmerek je za večino bolnikov 0,5 mg\* enkrat na dan. Vendar pa nekaterim bolnikom pomaga že odmerek 0,25 mg\* enkrat na dan, medtem ko drugi morda potrebujejo odmerek 0,75 mg\* enkrat na dan.

\* za odmerke, ki jih ne moremo doseči z zdravilom Rispolux 2 mg, so na voljo druge oblike risperidona.

Kot pri vsakem simptomatskem zdravljenju moramo tudi nadaljevanje zdravljenja z risperidonom redno ocenjevati in upravičiti.

Z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih, mlajših od 5 let, ni dovolj izkušenj, zato uporaba risperidona ni priporočljiva.

### Okvara ledvic in jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo manjšo sposobnost izločanja aktive antipsihotične frakcije kot odrasli z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo zvišane plazemske koncentracije proste frakcije risperidona.

Začetni in nadaljnji odmerek je treba ne glede na indikacijo prepoloviti, titracija odmerka pa mora biti za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic počasnejša.

Pri teh skupinah bolnikov je treba risperidon uporabljati previdno.

### **Način uporabe**

Risperidon se uporablja peroralno. Hrana ne vpliva na absorpcijo risperidona.

Prenehanje zdravljenja mora biti postopno. Po nenadni prekinitvi jemanja visokih odmerkov antipsihotičnih zdravil so bili zelo redko opisani akutni odtegnitveni simptomi, vključno z navzeo, bruhanjem, znojenjem in insomnijo (glejte poglavje 4.8). Ponovno se lahko pojavijo simptomi psihoze, poročali so tudi o pojavu nehotnih gibov (kot so akatizija, distonija in diskinezija).

#### *Prehod z drugih antipsihotikov*

Kadar je medicinsko utemeljeno, se ob uvajanju risperidona priporoča postopna ukinitvev predhodne terapije. Če je medicinsko utemeljeno, pri prehodu z depo antipsihotikov lahko risperidon uvedemo namesto naslednje redne injekcije depo antipsihotika. Občasno preverjamo, ali je potrebno nadaljevati obstoječe zdravljenje z antiparkinsoniki.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Starejši z demenco

##### *Povečana celokupna umrljivost pri starejših z demenco*

Starejši z demenco, ki se zdravijo z atipičnimi antipsihotiki, so imeli v meta-analizi 17 nadzorovanih preskušanj atipičnih antipsihotičnih zdravil, vključno z risperidonom, povečano pojavnost umrljivosti v primerjavi s placebom. V kliničnih preskušanjih s peroralnim risperidonom, nadzorovanih s placebom, je bila pri tej populaciji pojavnost

umrljivosti pri bolnikih, ki so se zdravili z risperidonom, 4,0 %, v primerjavi s 3,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Razmerje verjetnosti (95-odstotni interval zaupanja) je bil 1,21 (0,7, 2,1). Povprečna starost (razpon) umrlih bolnikov je bila 86 let (razpon 67-100). Podatki iz dveh velikih opazovalnih preskušanj so pokazali, da je tveganje za smrt pri starejših z demenco, ki so se zdravili s klasičnimi antipsihotiki, tudi rahlo 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 boleznim bolnikov.

#### *Sočasna uporaba s furosemidom*

V preskušanih nadzorovanih s placebom z risperidonom pri starejših z demenco so opazili povečano pojavnost umrljivosti pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in risperidon (7,3 %; povprečna starost 89 let, razpon 75-97), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo risperidon (3,1 %; povprečna starost 84 let, razpon 70-96) ali samo furosemid (4,1 %; povprečna starost 80 let, razpon 67-90). Porast umrljivosti med bolniki, ki so sočasno prejeli furosemid in risperidon, je bil opažen v dveh od štirih kliničnih preskušanj. Sočasna uporaba risperidona in drugih diuretikov (predvsem tiazidnih diuretikov v nizkih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Patofiziološkega mehanizma niti vzorca o vzrokih smrtnosti, ki bi pojasnil te ugotovitve, niso opazili. Vsekakor je pred odločitvijo za uporabo te kombinacije ali sočasnega zdravljenja z drugimi močnimi diuretiki potrebna previdnost, pred odločitvijo o uvedbi zdravljenja pa je treba pretehtati možna tveganja in pričakovane koristi zdravljenja. Med bolniki, ki so hkrati z risperidonom prejeli druge diuretike, niso opazili povečane pojavnosti umrljivosti. Ne glede na način zdravljenja je bila dehidracija splošni dejavnik tveganja za umrljivost, zato se ji moramo pri zdravljenju starejših bolnikov z demenco skrbno izogibati.

#### Možgansko-žilni neželeni dogodki

Opazili so približno 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene dogodke v randomiziranih preskušanih, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z demenco z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki. Podatki, zbrani iz šestih, s placebom nadzorovanih študij z risperidonom, ki so zajele večinoma starejše bolnike (> 65 let) z demenco, so pokazali, da je prišlo do možgansko-žilnih neželenih dogodkov (resnih in neresnih, skupaj) pri 3,3 % (33/1009) bolnikov, zdravljenih z risperidonom, in 1,2 % (8/712) bolnikov, ki so prejeli placebo. Razmerje verjetnosti (95-odstotni interval zaupanja) je bil 2,96 (1,34, 7,50). Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja ne moremo izključiti pri drugih antipsihotikih ali drugih populacijah bolnikov.

Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za možgansko kap. Tveganje pojava možgansko-žilnih neželenih dogodkov je bilo v primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo demenco bistveno večje pri bolnikih z mešano ali vaskularno obliko demence. Zato bolnikov z drugimi vrstami demence, ki niso Alzheimerjeva, ne smemo zdraviti z risperidonom.

Priporočljivo je, da zdravniki pri starejših bolnikih z demenco pretehtajo pričakovane koristi in tveganje uporabe risperidona in pri tem upoštevajo dejavnike tveganja za možgansko kap pri vsakem bolniku. Bolnike/negovalce je treba opozoriti, da nemudoma poročajo o znakih in simptomih možgansko-žilnih neželenih učinkov, kot so nenadna šibkost ali otrplost obraza, rok ali nog ter težave z govorom ali vidom. Takoj je potrebno razmisliti o vseh možnostih zdravljenja, vključno z ukinitvijo risperidona.

Risperidon se uporablja za kratkotrajno zdravljenje dolgotrajne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, pri katerih so se nefarmakološki ukrepi izkazali za delno uspešne ali neuspešne, in obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Bolnike je treba redno ocenjevati ter ponovno oceniti potrebo po nadaljevanju zdravljenja.

### Ortostatska hipotenzija

Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na receptorje alfa lahko nastopi (ortostatska) hipotenzija, še posebej v začetnem obdobju titracije odmerka. V obdobju po začetku trženja zdravila so opazili klinično pomembno hipotenzijo ob sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivnih zdravil. Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (npr. srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom, motnjami prevodnosti, dehidracijo, hipovolemijo ali možgansko-žilno boleznijo) ter odmerke postopno titrirati v skladu s priporočili (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija, je potrebno znižati odmere.

### Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Poročali so o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze v povezavi z antipsihotičnimi zdravili, vključno z risperidonom. Agranulocitoza je bila poročana zelo redko (< 1/10.000 bolnikov) med spremljanjem po prihodu zdravila na trg.

Bolnike z anamnezo klinično signifikantnega majhnega števila levkocitov (krvnih celic bele vrste - WBC) ali zaradi zdravil nastale levkopenije/nevtropenije, je treba spremljati med prvimi nekaj meseci zdravljenja in pri prvem znaku klinično signifikantnega upada krvnih celic bele vrste ob odsotnosti drugih vzročnih faktorjev, razmisliti o ukinitvi risperidona. Bolnike s klinično signifikantno nevtropenijo je treba skrbno spremljati glede zvišane telesne temperature ali drugih simptomov okužbe in ob pojavu teh simptomov, takoj zdraviti.

Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev <  $1 \times 10^9/l$ ) je treba prekiniti zdravljenje z risperidonom in spremljati WBC do okrevanja.

### Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi (TD/EPS)

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so povezali s pojavom tardivne diskinezije, za katero so značilni nehotni 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 ukinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotičnimi zdravili.

Če bolniki sočasno prejemajo oboje, psihostimulanse (npr. metilfenidat) in risperidon, je upravičena previdnost, saj se lahko ob prilagajanju odmerka enega ali obeh zdravil razvijejo ekstrapiramidni simptomi. Priporočena je postopna ukinitvev zdravljenja s stimulansom (glejte poglavje 4.5).

### Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Med zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o primerih nevroleptičnega malignega sindroma s kliničnimi znaki kot so hipertermija, mišična togost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in zvišane serumske vrednosti kreatin fosfokinaze. Med drugimi znaki so lahko še mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. V takšnem primeru je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotiki, vključno z risperidonom.

### 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 risperidonom, pretehtati pričakovane koristi in tveganja zdravljenja, saj se Parkinsonova bolezen lahko ob jemanju risperidona poslabša. Tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in povečane občutljivosti na antipsihotična zdravila je pri obeh skupinah bolnikov večje; ti bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Ta povečana občutljivost se poleg ekstrapiramidnih znakov kaže kot zmedenost, otopelost, nestabilnost pri hoji s pogostimi padci.

### Hiperqlikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem z risperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni ali 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 s smernicami za uporabljene antipsihotike se priporoča ustrezno klinično spremljanje. Bolnike, ki prejemajo atipične antipsihotike, vključno z risperidonom, je treba spremljati za simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) in bolnike s sladkorno boleznijo je treba redno spremljati glede poslabšanja nadzora glukoze.

#### Povečanje telesne mase

Pri uporabi risperidona so poročali o znatnem povečanju telesne mase. Telesno maso je potrebno redno spremljati.

#### Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je pogost neželeni učinek pri zdravljenju z risperidonom. 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 spodbuja celično rast v človeških tumorjih dojke.

Čeprav klinične in epidemiološke študije še niso potrdile jasne povezave z uporabo antipsihotikov, je kljub temu potrebna previdnost pri bolnikih z ustrezno anamnezo. Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih z verjetnimi, od prolaktina odvisnimi tumorji.

#### Podaljšanje intervala QT

V postmarketinških raziskavah so zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Kot pri drugih antipsihotikih tudi pri risperidonu velja previdnost, kadar se predpisuje bolnikom z znano srčno-žilno boleznijo, bolnikom s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT, bradikardijo ali motnjami elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), kar lahko poveča tveganje za aritmije. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo interval QT.

#### Epileptični napadi

Risperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi (krči) v anamnezi ali drugih stanjih, ki lahko znižajo prag vzdraženosti za epileptične napade.

#### Priapizem

Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na alfa-adrenergične receptorje, lahko med zdravljenjem pride do priapizma.

#### Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo, da v telesu motijo center za sposobnost zmanjševanja telesne temperature. Kadar predpisujemo risperidon bolnikom, izpostavljenim stanjem, ki lahko povzročijo dvig telesne temperature v jedru, npr. ob intenzivni telesni vadbi, izpostavljanju ekstremni toploti, sočasni uporabi zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidraciji, je potrebna posebna previdnost.

#### Antiemetični učinek

V predkliničnih študijah z risperidonom so opazili antiemetični učinek. Ta učinek, če se pojavi pri ljudeh, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali stanj, kot so obstrukcija črevesja, Reyev sindrom in možganski tumor.

#### Okvara ledvic in jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo manjšo zmožnost izločanja aktivne frakcije antipsihotika, kot odrasli z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo zvišane plazemske koncentracije risperidona (glejte poglavje 4.2).

#### Venski tromboembolizem

Pri zdravljenju z antipsihotičnimi zdravili so poročali o primerih venskega tromboembolizma (VTE). Ker imajo bolniki, zdravljeni z antipsihotiki, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je treba pred in med zdravljenjem z risperidonom prepoznati vse možne dejavnike tveganja za VTE ter uvesti ustrezne preventivne ukrepe.

#### Medoperativni sindrom ohlapne šarenice (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS*)

O medoperativnem sindromu ohlapne šarenice so poročali med operacijo sive mreže pri bolnikih, ki so se zdravili z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1a</sub>, vključno z risperidonom (glejte poglavje 4.8). Medoperativni sindrom ohlapne šarenice lahko poveča tveganje za zaplete na očesu med in po operaciji. O trenutni uporabi ali uporabi zdravil z antagonističnim učinkom na adrenergične receptorje alfa<sub>1a</sub> v preteklosti je treba obvestiti oftalmološkega kirurga pred operativnim posegom. Možne koristi prekinitve zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1a</sub> pred operativnim posegom za odstranitev sive mreže, niso bile ocenjene in morajo vključevati oceno tveganja povezano s prekinitvijo zdravljenja z antipsihotiki.

#### Pediatrična populacija

Pred predpisovanjem risperidona otrokom ali mladostnikom z vedenjsko motnjo je treba v celoti oceniti telesne in socialne vzroke agresivnega vedenja, kot so bolečine ali neprimerne zahteve okolja.

Zaradi možnih posledic na sposobnost učenja je treba pri tej populaciji bolnikov skrbno spremljati sedativni učinek risperidona. Sprememba v času dajanja risperidona lahko zmanjša vpliv sedacije na pozornost pri otrocih in mladostnikih.

Risperidon je bil povezan s povprečnim povečanjem telesne mase in indeksom telesne mase (ITM). Priporočeno je spremljanje telesne mase bolnika pred začetkom zdravljenja in v času zdravljenja. V dolgoročni, odprti, razširjeni študiji so bile razlike v telesni višini znotraj pričakovanih norm v skladu s starostjo. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in telesno višino ni bil ustrezno preučevan. Zaradi možnega vpliva podaljšane hiperprolaktinemije na rast in spolno dozorevanje pri otrocih in mladostnikih je treba razmisliti o rednem kliničnem vrednotenju endokrinološkega statusa, vključno z meritvami telesne višine, mase, spolne zrelosti, spremljanju menstruacijskega ciklusa in drugih možnih 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, vpliva same osnovne bolezni na rast kosti oziroma so rezultati boljšega nadzora osnovne bolezni povzročili porast linearne rasti.

Med zdravljenjem z risperidonom je treba tudi redno izvajati teste za preverjanje prisotnosti ekstrapiramidnih simptomov in drugih motenj gibanja.

Za posebna priporočila za odmerjanje pri otrocih in mladostnikih glejte poglavje 4.2.

#### Pomožne snovi

Filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije, povezane s farmakodinamiko

*Zdravila, ki podaljšujejo interval QT*

Kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih se svetuje previdnost pri sočasnem predpisovanju risperidona z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin), tetraciklični antidepresivi (npr. maprotilin), nekateri antihistaminiki, drugi antipsihotiki, nekateri antimalariki (npr. kinin in meflokin) ter zdravili, ki povzročajo motnje v ravnovesju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), bradikardijo, ali zdravili, ki zavirajo presnovo risperidona v jetih. Ta seznam je indikativen in ni popoln.

*Zdravila, ki delujejo na osrednji živčni sistem in alkohol*

Risperidon je treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ki delujejo na osrednji živčni sistem, zlasti z alkoholom, opiaty, antihistaminiki in benzodiazepini, zaradi povečanega tveganja sedacije.

*Levodopa in dopaminski agonisti*

Risperidon lahko deluje kot antagonist levodope in drugih agonistov dopamina. Če ocenimo, da je ta kombinacija potrebna, zlasti v končni fazi Parkinsonove bolezni, moramo predpisati najnižji učinkoviti odmerek vsakega zdravila.

*Zdravila s hipotenzivnim učinkom*

Klinično pomembno hipotenzijo so v obdobju po trženju zdravila opazili pri sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivov.

*Paliperidon*

Sočasna uporaba peroralnih oblik risperidona s paliperidonom ni priporočljiva, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona in lahko pri sočasni uporabi obeh pride do aditivne izpostavljenosti aktivni antipsihotični frakciji.

*Psihostimulansi*

Sočasna uporaba psihostimulansov (npr. metilfenidat) in risperidona lahko vodi do ekstrapiramidnih simptomov ob spreminjanju enega ali obeh zdraviljenj (glejte poglavje 4.4).

Interakcije, povezane s farmakokinetiko

Hrana ne vpliva na absorpcijo risperidona.

Risperidon se presnavlja pretežno preko CYP2D6 in v manjši meri preko CYP3A4.

Risperidon in njegov aktivni presnovek 9-hidroksirisperidon 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 farmakokinetiko aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

*Močni zaviralci CYP2D6*

Sočasna uporaba risperidona z močnimi zaviralci CYP2D6 lahko zviša plazemske koncentracije risperidona, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije. Večji odmerki močnih zaviralcev CYP2D6 lahko zvišajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona (kot je paroksetin, glejte spodaj). Pričakovati je, da tudi ostali zaviralci CYP 2D6, kot je kinidin, na podoben način vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. Preden sočasno uvedemo ali ukinemo paroksetin, kinidin ali drug močen zaviralec CYP 2D6 (še posebej) v velikih odmerkih, je treba odmerek risperidona ponovno oceniti.



### *Zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp*

Sočasna uporaba risperidona z močnim zaviralcem 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 odmerik risperidona ponovno oceniti.

### *Induktorji CYP3A4 in/ali P-gp*

Sočasna uporaba risperidona z močnim induktorjem 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 odmerik risperidona ponovno oceniti. Učinek CYP3A4 induktorjev je odvisen od časa. Maksimalni učinek dosežejo najmanj dva tedna po uvedbi. Nasprotno pa lahko pri prenehanju zdravljenja indukcija CYP3A4 upada najmanj dva tedna.

### *Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine*

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

Pri sočasni uporabi zdravil je treba upoštevati presnovne poti 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 risperidona skupaj s psihostimulanti (npr. metilfenidatom) ni vplivala na farmakokinetiko in učinkovitost risperidona.

### 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 zaviralec P-gp, ne spremeni farmakokinetike risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- rifampicin, močan induktor CYP3A4 in induktor 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 CYP3A4 in induktor P-gp, znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podoben učinek lahko pričakujemo pri fenitoinu in fenobarbitalu, ki tudi inducirata CYP3A4 jetrne encime kot tudi P-glikoprotein (P-gp).
- topiramat zmerno zmanjša biološko uporabnost risperidona, ne pa njegove aktivne antipsihotične frakcije, zato ta interakcija verjetno ni klinično pomembna.

Antimikotiki:

- itrakonazol, močan zaviralec CYP3A4 in zaviralec 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 zaviralec P-gp, je pri odmerku 200

mg/dan zvišal plazemske koncentracije risperidona in znižal plazemske koncentracije 9-hidroksirisperidona.

Antipsihotiki:

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

Protivirusna zdravila:

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

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta:

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

Zaviralci kalcijevih kanalčkov:

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

Zdravila z delovanjem na prebavila:

- antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>: cimetidin in ranitidin, šibka zaviralca CYP2D6 in CYP3A4, zvišata biološko uporabnost risperidona, biološko uporabnost aktivne antipsihotične frakcije pa le mejno.

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 pa 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, večji 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 ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Litij:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko litija.

#### Sočasna uporaba risperidona in furosemid

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

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

JAZMP-IB/041-09. 02. 2020

### Nosečnost

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

Novorojenci žensk, ki so v zadnjim trimesečju jemale antipsihotike (vključno z risperidonom), so izpostavljeni tveganju za pojav neželenih učinkov, kot so ekstrapiramidni in/ali odtegnitveni simptomi. Ti simptomi se lahko razlikujejo glede resnosti in časa trajanja po porodu. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski ali motnjah hranjenja. Zato je treba novorojence skrbno spremljati.

Risperidon naj se uporablja med nosečnostjo le, kadar je to nujno potrebno. Če je v času nosečnosti 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 risperidon in 9-hidroksirisperidon v manjših količinah izločata tudi v materino mleko pri človeku. Podatkov o neželenih učinkih pri dojenih otrocih ni na voljo. Zato morate pretehtati prednosti dojenja glede na možno tveganje za otroka.

### Plodnost

Kot druga zdravila, ki so antagonisti dopaminskih D<sub>2</sub> receptorjev, risperidon poveča nivo prolaktina. Hiperprolaktinemija lahko zavre hipotalamični GnRH, kar zavira izločanje hipofiznih gonadotropinov. To lahko s spremembo tvorbe steroidov spolnih žlez tako pri ženskih kot pri moških bolnikih zavira reprodukcijo.

Pomembnih vplivov pri nekliničnih študijah niso opazili.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Risperidon ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnega vpliva na živčni sistem in vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svojega odziva na zdravilo.

## **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali najpogosteje (incidenca  $\geq 10\%$ ) so parkinsonizem, sedacija/zaspanost, glavobol in nespečnost.

Neželeni učinki za katere je verjetno, da so povezani z odmerkom so vključevali parkinsonizem in akatizijo.

V nadaljevanju so navedeni vsi neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in iz izkušenj po prihodu risperidona na trg, po pogostnostih, določenih pri kliničnih preskušanjih. Pri razvrščanju neželenih učinkov so upoštevali naslednje ocene pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Neželeni učinki zdravila glede na organski sistem in pogostnost</b>		
<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki zdravila</b>

klasifikaciji		
Infekcijske in parazitske bolezni	<b>Pogosti</b>	pljučnica, gripa, bronhitis, okužba zgornjih dihal, sinusitis, okužba ušes, okužba urinarnega trakta
	<b>Občasni</b>	virusna okužba, tonzilitis, celulitis, vnetje oči, lokalizirane okužbe, akarodermatitis, vnetje dihal, cistitis, glivična okužba nohtov
	<b>Redki</b>	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<b>Občasni</b>	nevtropenija, zmanjšano število belih krvnih celic, anemija, trombocitopenija, zmanjšan hematokrit, zmanjšano število eozinofilcev
	<b>Redki</b>	agranulocitoza <sup>c</sup>
Bolezni imunskega sistema	<b>Občasni</b>	preobčutljivost
	<b>Redki</b>	anafilaktična reakcija <sup>c</sup>
Bolezni endokrinega sistema	<b>Pogosti</b>	hiperprolaktinemija <sup>a</sup>
	<b>Redki</b>	motnje v izločanju antidiuretskega hormona, prisotnost glukoze v urinu
Presnovne in prehranske motnje	<b>Pogosti</b>	povečana telesna masa, povečan apetit, zmanjšan apetit
	<b>Občasni</b>	sladkorna bolezen <sup>b</sup> , anoreksija, polidipsija, hiperglikemija, povišan krvni holesterol, zmanjšanje telesne mase
	<b>Redki</b>	zastropitev z vodo <sup>c</sup> , hipoglikemija, hiperinsulinemija <sup>c</sup> , povišani krvni trigliceridi
	<b>Zelo redki</b>	diabetična ketoacidoza
Psihiatrične motnje	<b>Zelo pogosti</b>	nespečnost <sup>d</sup>
	<b>Pogosti</b>	depresija, anksioznost, agitacija, motnje spanja
	<b>Občasni</b>	stanje zmedenosti, manija, zmanjšanje spolne sle, živčnost, nočne more
	<b>Redki</b>	katatonija, somnambulizem, s spanjem povezane motnje hranjenja, anorgazmija, otopelost
Bolezni živčevja	<b>Zelo pogosti</b>	sedacija/zaspanost, parkinsonizem <sup>d</sup> , glavobol
	<b>Pogosti</b>	akatizija <sup>d</sup> , omotičnost, tremor, distonija <sup>d</sup> , diskinezija <sup>d</sup>
	<b>Občasni</b>	neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, sinkopa, zmanjšana stopnja zavesti, disartrija, motnje pozornosti, položajna omotica, motnje ravnotežja, tardivna diskinezija, motnje koordinacije, hipoestezija, disgevizija, možganska ishemija, krčji <sup>d</sup> , psihomotorična

		hiperaktivnost, parestezija
	<b>Redki</b>	nevroleptični maligni sindrom, diabetična koma, možgansko-žilna motnja, tresenje glave
<b>Očesne bolezni</b>	<b>Pogosti</b>	zamegljen vid, konjunktivitis
	<b>Občasni</b>	okularna hiperemija, suhe oči, povečano solzenje, fotofobija
	<b>Redki</b>	motnje gibanja očesa, zavijanje oči, glavkom, tvorba krast na robu vek, (medoperativni) sindrom ohlapne šarenice <sup>c</sup>
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	<b>Občasni</b>	bolečina v ušesu, tinitus, vrtoglavica
<b>Srčne bolezni</b>	<b>Pogosti</b>	tahikardija
	<b>Občasni</b>	atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija, motnje prevajanja, podaljšan QT elektrokardiogram, nenormalen elektrokardiogram, bradikardija, palpitacije
	<b>Redki</b>	sinusna aritmija
<b>Žilne bolezni</b>	<b>Pogosti</b>	hipertenzija
	<b>Občasni</b>	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje
	<b>Redki</b>	pljučni embolizem, venska tromboza
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<b>Pogosti</b>	dispneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, faringolaringealna bolečina
	<b>Občasni</b>	sopenje, aspiracijska pljučnica, zastoj v pljučnem obtoku, motnje dihanja, piskanje v pljučih, kongestija dihalnih poti, disfonija
	<b>Redki</b>	sindrom nočne apneje, hiperventilacija
<b>Bolezni prebavil</b>	<b>Pogosti</b>	bruhanje, driska, zaprtje, navzea, bolečine v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, dispepsija, suha usta, zobobol
	<b>Občasni</b>	oteženo požiranje, gastroenteritis, inkontinenca blata, ostanki zelo trdega blata (fekalit), napihnjenost
	<b>Redki</b>	črevesna zapora, pankreatitis, otekel jezik, vnetje ustnic (heilitis)
	<b>Zelo redki</b>	ileus
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<b>Občasni</b>	povišane transaminaze, povišana gamaglutamiltransferaza, povišani jetrni encimi
	<b>Redki</b>	zlatenica
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<b>Pogosti</b>	izpuščaj, eritem
	<b>Občasni</b>	kožne spremembe, kožne bolezni, srbečica, akne, razbarvanje kože, alopecija, seboroični

		dermatitis, suha koža, hiperkeratoza, koprivnica, ekcem
	<b>Redki</b>	izpuščaj zaradi zdravila, prhljaj
	<b>Zelo redki</b>	angioedem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<b>Pogosti</b>	artralgija, bolečine v hrbtu, mišični krči, mišično-skeletne bolečine
	<b>Občasni</b>	povišana krvna kreatin fosfokinaza, mišična šibkost, bolečine v vratu, otekanje sklepov, nenormalna telesna drža, okorelost sklepov
	<b>Redki</b>	rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>	<b>Pogosti</b>	inkontinenca urina
	<b>Občasni</b>	retenca urina, disurija, pogosto uriniranje čez dan
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in neonatalnem obdobju</b>	<b>Redki</b>	odtegnitveni sindrom pri novorojenčku <sup>c</sup>
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	<b>Občasni</b>	amenoreja, spolna disfunkcija, motnje erekcije in ejakulacije, galaktoreja, ginekomastija, motnje menstrualnega ciklusa <sup>d</sup> , nožnični izcedek, bolečine v prsah, neprijeten občutek v prsah
	<b>Redki</b>	priapizem <sup>c</sup> , zakasnitev menstruacije, zamašitev prsnih vodov, povečanje prsi, izcedek iz prsi
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<b>Pogosti</b>	zvišana telesna temperatura, utrujenost, edem <sup>d</sup> , astenija, bolečina v prsnem košu, bolečina
	<b>Občasni</b>	edem obraza, nenormalna drža, nenormalno počutje, žeja, nelagodni občutek v prsnem košu, mraženje, zvišana telesna temperatura, slabost, nelagodje
	<b>Redki</b>	hipotermija, znižana telesna temperatura, odtegnitveni sindrom, hladne okončine, okorelost <sup>c</sup>
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	<b>Pogosti</b>	padeč
	<b>Občasni</b>	bolečina pri posegih

- a) Hiperprolaktinemija lahko v nekaterih primerih povzroči ginekomastijo, motnje menstrualnega ciklusa, amenorejo, anovulacijo, galaktorejo, motnje plodnosti, zmanjšan libido, erektilno disfunkcijo.
- b) V kliničnih preskušanjih kontroliranih s placebom, so poročali o sladkorni bolezni pri 0,18 % subjektov, ki so prejeli risperidon, v primerjavi z 0,11 % v skupini s placebom. Skupna incidenca iz vseh kliničnih preskušanj je bila 0,43 % za vse subjekte, ki so prejeli risperidon.

- c) Ni bilo opaženo v kliničnih študijah z risperidonom, vendar opaženo v obdobju po prihodu zdravila na trg.
- d) Pojavi se lahko ekstrapiramidna motnja: **parkinsonizem** (čezmerno izločanje slin, togost mišično-skeletnega sistema, parkinsonizem, slinjenje, okorelost po tipu zobatega kolesa, bradikinezija, hipokinezija, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, mišična rigidnost, parkinsonska hoja in nenormalen glabelarni refleks, parkinsonski tremor v mirovanju), **akatizija** (akatizija, nemir, hiperkinezija in sindrom nemirnih nog), tremor, **diskinezija** (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetoz, atetoz in mioklonus), distonija.
- Distonija** vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nehotno krčenje mišic, mišične kontrakcije, blefarospazem, zavijanje oči, paralizo jezika, obrazni krč, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealni krč, plevrototonus, krč jezika in trizem. Omeniti je treba, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.
- Nespečnost** vključuje: motnje pri usnavanju, prebujanje; **Konvulzije** vključujejo: konvulzije *grand mal*; **Motnje menstruacije** vključujejo: neredne menstruacije, oligomenoreja; **Edemi** vključujejo: generalizirani edem, periferni edem, edem, pri katerem ob pritisku prsta na tkivo nastane vdolbina.

#### Neželeni učinki, ki so bili zabeleženi pri formulacijah s paliperidonom

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta profila neželenih učinkov teh spojin (vključujoč oboje, peroralne formulacije in formulacije za injiciranje) pomembna eden za drugega. Dodatno so poleg zgoraj navednih neželenih učinkov, pri uporabi izdelkov s paliperidonom, zabeležili naslednje neželene učinke in lahko pričakujemo, da se bodo pojavili, tudi pri risperidonu.

**Srčne bolezni:** posturalni ortostatski tahikardni sindrom.

#### Učinki, vezani na celotno skupino zdravil

Kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih so v postmarketinških raziskavah risperidona zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Drugi kardiološki učinki pri tej skupini zdravil, o katerih so poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšajo interval QT, vključujejo ventrikularno aritmijo, ventrikularno fibrilacijo, ventrikularno tahikardijo, nenadno smrt, srčni zastoj in *torsades de pointes*. Pri antipsihotikih so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in primeri globoke venske tromboze – pogostnost ni znana.

#### Pridobivanje telesne mase

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

V dolgoročnih študijah pri otrocih in mladostnikih z vedenjskimi motnjami in drugimi razdiralnimi motnjami vedenja se je po 12 mesecih zdravljenja telesna masa povprečno povečala za 7,3 kg. Pričakovano povečanje telesne mase pri normalnih otrocih med 5 in 12 letom starosti je 3 do 5 kg na leto. Od 12-16 leta starosti deklice 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 zdravila, o katerih so pri starejših z demenco ali pediatričnih bolnikih poročali pogosteje kot pri odraslih, so opisani v nadaljevanju:

### *Starejši z demenco*

Pri starejših z demenco so v kliničnih preskušanjih poročali o prehodnem ishemičnem napadu in cerebrovaskularnih dogodkih, s pogostnostjo 1,4 % oziroma 1,5 %. Dodatno so se naslednji neželeni učinki pojavljali pri starejših z demenco s pogostnostjo  $\geq 5$  % in vsaj dvakrat večjo pogostnostjo kot pri ostali odrasli populaciji: okužbe urinarnega trakta, periferni edem, letargija in kašelj.

### *Pediatrična populacija*

V splošnem pri otrocih pričakujemo podobne vrste neželenih učinkov, kot so bili opaženi pri odraslih. Naslednji neželeni učinki so bili pri pediatričnih bolnikih (5 do 17 let) poročani s pogostnostjo  $\geq 5$  % in vsaj dvakrat pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih: somnolenca/sedacija, utrujenost, glavobol, povečan apetit, bruhanje, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, bolečine v trebuhu, omotica, kašelj, povečana telesna temperatura, tremor, driska, enureza. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorelost in telesno višino ni dovolj raziskan (glejte poglavje 4.4 podpoglavje »Pediatrična populacija«).

### 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**

### *Simptomi*

Na splošno so poročali predvsem o znakih in simptomih, ki so posledica okrepljenih znanih farmakoloških učinkov risperidona. Ti vključujejo zaspanost in sedacijo, tahikardijo, hipotenzijo ter ekstrapiramidne učinke. Pri prevelikem odmerjanju so poročali o podaljšanju intervala QT in konvulzijah. O *torsades de pointes* so poročali v povezavi s prevelikimi odmerki sočasne uporabe risperidona in paroksetina.

V primerih akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več zdravil hkrati.

### *Ukrepanje*

Vzpostavimo in vzdržujemo proste dihalne poti ter zagotovimo primerno oksigenacijo in ventilacijo. Uporaba aktivnega oglja hkrati z odvajalom je smiselna le, če je bilo zdravilo zaužito pred manj kot eno uro. Nemudoma moramo nazorovati srčnožilni sistem, vključno z neprekinjenim snemanjem EKG za ugotavljanje morebitnih aritmij.

Za risperidon ni specifičnega antidota, zato uporabljamo ustrezne podporne ukrepe.

Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps zdravimo z ustreznimi ukrepi kot so dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. Če se pojavijo hudi ekstrapiramidni simptomi, se uporabi antiholinergično zdravilo. Dokler bolnik popolnoma ne okreva, ga moramo skrbno spremljati.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, antipsihotiki

ATC oznaka: N05AX08

#### Mehanizem delovanja

Risperidon je selektivni monoaminergični antagonist z edinstvenimi lastnostmi. Ima veliko afiniteto za serotoninske receptorje 5-HT<sub>2</sub> in dopaminske receptorje D<sub>2</sub>. Risperidon se veže tudi na adrenergične receptorje alfa<sub>1</sub>, z manjšo afiniteto na histaminske H<sub>1</sub> in adrenergične receptorje alfa<sub>2</sub>, medtem ko nima nobene afinitete za holinergične receptorje.

#### Farmakodinamični učinki

Čeprav je močan antagonist receptorjev D<sub>2</sub> (kar naj bi izboljšalo pozitivne simptome shizofrenije), zavira motorično aktivnost v manjši meri in povzroča manj katepsije kot klasični antipsihotiki. Uravnoteženo osrednje antagonistično delovanje serotonina in dopamina lahko zmanjša občutljivost za ekstrapiramidne neželene učinke in razširi terapevtsko učinkovitost na negativne in afektivne znake shizofrenije.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Shizofrenija*

Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju shizofrenije je bila ugotovljena v štirih študijah, ki so trajale 4 do 8 tednov, v katere je bilo vključenih več kot 2.500 bolnikov, ki so ustrezali diagnostičnim kriterijem DSM-IV za shizofrenijo. V 6-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo titracijo risperidona v odmerkih do 10 mg/dan, uporabljenih dvakrat na dan, je bil risperidon po celotnem rezultatu standardizirane kratke psihiatrične ocenjevalne lestvice BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) učinkovitejši od placeba. V 8-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo štiri stalne odmerke risperidona (2, 6, 10, in 16 mg/dan, uporabljene dvakrat na dan), je bil risperidon v vseh štirih skupinah, ki so prejemale zdravilo, po celotnem rezultatu lestvice za ocenjevanje pozitivnega in negativnega sindroma PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) učinkovitejši od placeba. V 8-tedenskem preskušanju, v katerem so primerjali pet stalnih odmerkov risperidona (1, 4, 8, 12 in 16 mg/dan, uporabljenih dvakrat na dan), je bil risperidon po celotnem rezultatu PANSS lestvice v skupinah, ki so prejemale 4, 8 in 16 mg zdravila na dan, učinkovitejši kot v skupinah, ki so prejemale 1-miligramski odmerek zdravila. V 4-tedenskem preskušanju, nadzorovanem s placebom, v katerem so primerjali dva stalna odmerka risperidona (4 in 8 mg/dan, uporabljena dvakrat na dan), so glede na več kriterijev lestvice PANSS v obeh skupinah zabeležili boljše rezultate kot pri placebni skupini, vključno s skupnimi PANSS in kriteriji odziva (> 20 % znižanje celokupnega rezultata po lestvici PANSS). V dolgoročnem preskušanju so odrasli bolniki, zdravljeni ambulantno, ki so večinoma ustrezali kriterijem DSM-IV za shizofrenijo in ki so bili ob jemanju antipsihotičnega zdravila klinično stabilni najmanj štiri tedne, naključno prejemali risperidon v odmerkih 2 do 8 mg/dan ali haloperidol 1 do 2 leti, v tem obdobju so opazovali pojav ponovitve epizod. Pri bolnikih, ki so prejemali risperidon, so v tem opazovalnem obdobju zabeležili bistveno daljši časovni razmak do ponovitve epizod, v primerjavi s skupino, ki je prejemala haloperidol.

##### *Manične epizode pri bipolarni motnji*

Učinkovitost monoterapije z risperidonom pri akutnem zdravljenju maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo I, je bila ugotovljena v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah monoterapije na približno 820 bolnikih z bipolarno motnjo I, glede na kriterije DSM-IV. V teh treh študijah se je risperidon v odmerkih 1 do 6 mg/dan (začetni odmerek 3 mg v dveh študijah in 2 mg v eni študijah) izkazal kot bistveno učinkovitejši od placeba v predhodno določenem primarnem končnem dogodku, tj. spremembi izhodiščnih vrednosti po celokupnem rezultatu Youngove lestvice manije YMRS (*Young Mania Rating Scale*) v tretjem tednu zdravljenja. Rezultati sekundarne učinkovitosti so bili na splošno skladni s primarnimi rezultati. Odstotek bolnikov z upadom celokupnega rezultata po lestvici YMRS v obsegu  $\geq 50\%$  od izhodiščnih vrednosti do končnega opazovanega dogodka po 3 tednih je bil bistveno višji pri risperidonu kot pri placebu. Ena od treh študij je vključevala tudi skupino bolnikov, ki je prejela haloperidol, ter 9-tedensko dvojno slepo fazo vzdrževalnega zdravljenja. Učinkovitost se je ohranjala ves čas trajanja 9-tedenskega obdobja vzdrževalnega zdravljenja. Sprememba od izhodišča v celokupnem rezultatu YMRS je pokazala neprekinjeno izboljšanje in je bila v 12. tednu primerljiva med risperidonom in haloperidolom.

Učinkovitost zdravljenja akutne manije z risperidonom, dodanim k stabilizatorjem razpoloženja je bila prikazana v eni od dveh 3-tedenskih dvojno slepih študijah, pri približno 300 bolnikih, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem za bipolarno motnjo tipa I. V 3-tedenski študiji je bilo zdravljenje z dodatkom 1 do 6 mg/dan risperidona z začetnim odmerkom 2 mg/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 (*Young Mania Rating Scale*) glede na izhodiščno vrednost v 3. tednu. V drugi 3-tedenski študiji 1 do 6 mg/dan risperidona z začetnim odmerkom 2 mg/dan skupaj z litijem, valproatom ali karbamazepinom ni bilo uspešnejše kot sam litij, valproat ali karbamazepin v zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS. Možen razlog za neuspeh te študije je povečan očistek risperidona in 9-hidroksirisperidona s karbamazepinom, kar je pripeljalo do vrednosti risperidona in 9-hidroksirisperidona, ki so nižje od terapevtskih. Ko so v post hoc analizi izpustili podatke iz skupine s karbamazepinom, je bil risperidon skupaj z litijem in valproatom uspešnejši pri zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS kot litij in valproat sama.

#### *Dolgotrajna agresija pri demenci*

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 preskušanjih pri 1.150 starejših bolnikih z zmerno do hudo demenco. Ena študija je vključevala določene odmerke risperidona 0,5, 1 in 2 mg/dan. Dve študiji s poljubnim odmerkom risperidona sta vključevali dve skupini z odmerki od 0,5 do 4 mg/dan ter 0,5 do 2 mg/dan. Risperidon je bil statistično značilno boljši in klinično pomembnejši pri zdravljenju agresije, in manj uspešen pri zdravljenju agitacije in psihoze pri starejših z demenco (merjeno po BEHAVE-AD (*Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease*) in CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*) lestvici). 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

##### *Vedenjska motnja*

Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju razdiralnih motenj vedenja je bila prikazana v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih, pri približno 240 bolnikih starih 5 do 12 let z diagnozo razdiralne motnje vedenja po DSM-IV in podpovprečnimi inteligenčnimi sposobnostmi ali blago do zmerno duševno

manjrazvitostjo/težavami pri učenju. V teh dveh študijah je bil risperidon v odmerkih 0,02 do 0,06 mg/kg/dan značilno bolj učinkovit kot placebo glede na vnaprej postavljen primarni cilj: sprememba skupne ocene po lestvici N-CBRF (*Nisonger-Child Behaviour Rating Form*) glede na izhodiščno vrednost v 6. tednu.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Risperidon se presnovi do 9-hidroksirisperidona, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon (glejte *Biotransformacija in izločanje*).

### Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se risperidon popolnoma absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 do 2 urah. Absolutna biološka razpoložljivost risperidona po peroralni aplikaciji je 70 % (CV=25 %). Relativna biološka razpoložljivost risperidona po zaužitju tablete je, v primerjavi z raztopino, 94 % (CV=10 %). Hrana ne vpliva na njegovo absorpcijo, zato se lahko risperidon jemlje ne glede na obroke. Stanje dinamičnega ravnovesja risperidona je pri večini bolnikov doseženo v enem dnevu, 9-hidroksirisperidona pa v 4 do 5 dneh zdravljenja.

### Porazdelitev

Porazdelitev risperidona je hitra. Volumen porazdelitve je 1-2 l/kg. V plazmi se risperidon veže na albumin in na alfa<sub>1</sub>-kislilipoprotein. Vezava risperidona na plazemske beljakovine je 90-odstotna, vezava 9-hidroksirisperidona pa 77 %.

### Biotransformacija in izločanje

Risperidon se presnavlja z encimom CYP 2D6 v 9-hidroksirisperidon, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon. Risperidon skupaj z 9-hidroksirisperidonom tvori aktivno antipsihotično frakcijo. CYP 2D6 je podvržen genskemu polimorfizmu. Hitri CYP 2D6 metabolizatorji risperidon hitro presnovijo v 9-hidroksirisperidon, medtem ko ga šibki metabolizatorji CYP 2D6 presnovijo precej počasneje. Čeprav imajo hitri metabolizatorji nižje plazemske koncentracije risperidona in višje plazemske koncentracije 9-hidroksirisperidona kot počasni metabolizatorji, sta farmakokinetiki kombinacije risperidona in 9-hidroksirisperidona (tj. aktivna antipsihotična frakcija), po enkratnem in večkratnem odmerjanju primerljivi tako pri hitrih kot počasnih metabolizatorjih CYP 2D6. Druga presnovna pot risperidona je N-dealkilacija. *In vitro* študije na humanih jetrnih mikrosomih so pokazale, da risperidon pri klinično ustreznih koncentracijah ne zavira pomembno presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 in CYP 3A5. Teden dni po peroralnem zaužitju risperidona se 70 % odmerka izloči z urinom, 14 % pa z blatom. Risperidon in 9-hidroksirisperidon predstavljata 35-45 % peroralnega odmerka v urinu. Preostalo so neaktivni presnovki. Pri psihotičnih bolnikih je razpolovni čas izločanja risperidona po peroralnem vnosu približno 3 ure. Razpolovni čas izločanja 9-hidroksirisperidona in aktivne antipsihotične frakcije je 24 ur.

### Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije risperidona so odvisne od odmerka v razponu terapevtskih odmerkov.

### Starejši, okvara jeter in ledvic

Farmakokinetična študija po enkratnem odmerku peroralnega risperidona pri starejših je pokazala v povprečju za 43 % višje aktivne plazemske koncentracije antipsihotične frakcije, za 38 % daljši razpolovni čas in za 30 % manjši očistek aktivne antipsihotične frakcije. 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). Plazemske koncentracije risperidona so bile pri bolnikih z oslABLJENO jetrno funkcijo normalne, povprečna prosta frakcija risperidona v plazmi pa se je povečala za 37,1 %.

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 otrocih in odraslih.

#### Druge specifične populacije: spol, rasa in kajenje

Analiza farmakokinetike populacije ni pokazala pomembnejšega vpliva 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 na mlečne žleze samcev in samic. Ti učinki so bili povezani z zvečanimi serumskimi vrednostmi prolaktina, ki so posledica antagonističnega delovanja risperidona na dopaminske receptorje D<sub>2</sub>. 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 in na porodno težo in 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 risperidona pri mladih podganah, so opazili povečano smrtnost mladičev in zapoznel telesni razvoj. V 40-tedenski študiji pri mladih psih so opazili zapoznelo spolno dozorevanje. Na podlagi AUC pri odmerkih, ki so bili 3,6-krat višji od največje izpostavljenosti pri mladostnikih (1,5 mg/dan), 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 izpostavljenosti pri mladostnikih. V številnih različnih testih risperidon ni bil genotoksičen. Pri študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših so opazili povečanje pogostnosti 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 D<sub>2</sub> in s hiperprolaktinemijo. Pomembnost najdbe tumorjev pri glodalcih za oceno tveganja pri človeku pa ni znana. *In vitro* in *in vivo* študije na živalskih modelih kažejo, da veliki odmerki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT, kar povezujejo s teoretičnim povečanjem tveganjem za pojav *torsade de pointes* pri bolnikih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro:

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza (E460)  
predgelirani koruzni škrob

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat (E470b)

Obloga:

hipromeloza (E464)  
makrogol 4000  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/COC/PVDC/Al pretisni omot.  
PVC/PE/PVDC/Al pretisni omot.

Pakiranja: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 in 250 filmsko obloženih tablet.

HDPE vsebnik z zaporko iz PP in sušilnim sredstvom.

Velikosti pakiranj: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 in 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Avstrija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/05/01361/018-034,078-086

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 04. 04. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 01. 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

09. 02. 2020