SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲

Rispolept®, 1mg/mL, oralni rastvor

INN: risperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL oralnog rastvora sadrži 1 mg risperidona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL oralnog rastvora sadrži 2 mg benzojeve kiseline (E 210).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor.

Oralni rastvor je bistar i bezbojan.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Rispolept je indikovan za lečenje shizofrenije.

Lek Rispolept je indikovan za lečenje umerenih do teških maničnih epizoda udruženih sa bipolarnim poremećajem.

Lek Rispolept je indikovan za kratkotrajno lečenje (do 6 nedelja) perzistentne agresije kod pacijenata sa umerenom do teškom demencijom Alchajmerovog tipa koja ne reaguju na nefarmakološki pristup lečenju i kada postoji rizik od samopovređivanja ili povređivanja drugih.

Lek Rispolept je indikovan za kratkotrajno lečenje (do 6 nedelja) perzistentne agresije u poremećaju ponašanja kod dece starije od 5 godina i adolescenata sa intelektualnim sposobnostima manjim od prosečnih ili mentalnom retardacijom dijagnostikovanom prema kriterijumima DSM-IV, kod kojih ozbiljnost agresije ili drugih poremećaja ponašanja zahteva farmakološku terapiju. Farmakološka terapija mora biti sastavni deo sveobuhvatnog programa lečenja, uključujući psihosocijalni i edukativni pristup. Savetuje se da risperidon propisuje dečiji neurolog ili dečiji psihijatar ili lekar koji je dobro upoznat sa terapijom poremećaja ponašanja kod dece i adolescenata.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Shizofrenija

Odrasli
Lek Rispolept se može davati jednom ili dva puta dnevno.

Pacijenti bi trebalo da započnu terapiju se dozom od 2 mg/dan risperidona. Doza se može povećati drugog dana na 4 mg. Nakon toga, doza se može održavati, bez promena ili se dalje može prilagođavati individualno, po potrebi. Uobičajena optimalna doza za većinu pacijenata je od 4mg/dan do 6mg/dan. Kod nekih pacijenata može biti potrebna sporija titracija doze i niža početna i doza održavanja.

Doze više od 10 mg/dan nisu pokazale bolju efikasnost u odnosu na niže doze, a mogu prouzrokovati i povećanje incidence ekstrapiramidalnih simptoma. Bezbednost primene doza većih od 16 mg/dan nije ispitana i zbog toga se ne preporučuju.

Starije osobe
Preporučuje se početna doza od 0,5 mg dva puta dnevno. Preporučuje se oralni rastvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,5 mg. Ovo doziranje može se individualno prilagoditi uz povećanje doze od 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 mg do 2 mg dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija
Primena risperidona se ne preporučuje u terapiji šizofrenije kod dece mlađe od 18 godina, zbog nedostatka podataka o efikasnosti.

<u>Manične epizode u bipolarnom poremećaju</u>

Odrasli
Lek Rispolept treba primeniti sa početnom dozom od 2mg jednom dnevno. Ukoliko je indikovano, dozu treba prilagođavati povećanjem od 1mg dnevno, u vremenskim intervalima koji nisu kraći od 24 sata. Risperidon se može primeniti u fleksibilnim dozama, u opsegu od 1 do 6 mg/dnevno, u cilju optimizacije stepena efikasnosti i podnošljivosti za svakog pacijenta posebno. Primena dnevne doze veće od 6 mg risperidona nije ispitana kod pacijenata sa maničnim epizodama.

Kao i u slučaju drugih simptomatskih terapija, kontinuirana upotreba leka Rispolept se mora evaluirati i prilagođavati tokom lečenja.

Starije osobe
Preporučena početna doza je 0,5 mg dva puta dnevno. Preporučuje se oralni rastvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,5 mg. Ovo doziranje može se individualno prilagoditi sa povećanjem od 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 mg do 2 mg dva puta dnevno. S obzirom na to da je kliničko iskustvo ograničeno kod starijih pacijenata, potreban je oprez.

Pedijatrijska populacija
Lek Rispolet se ne preporučuje za lečenje bipolarnog poremećaja kod dece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o efikasnosti.

<u>Perzistentna agresija kod pacijenata sa umerenom do teškom demencijom Alchajemerovog tipa</u>

Preporučuje se početna doza od 0,25 mg oralnog rastvora dva puta dnevno. Preporučuje se oralni rastvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,25 mg. Ova doza, po potrebi može se individualno prilagoditi sa povećanjem od 0,25 mg dva puta dnevno, ne češće od svakog drugog dana. Optimalna doza, kod većine pacijenata iznosi 0,5 mg dva puta dnevno. Preporučuje se oralni rastvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,5 mg. Međutim, kod određenog broja pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze do 1 mg dva puta dnevno.

Lek Rispolept ne treba koristiti duže od 6 nedelja kod pacijenata sa perzistentnom agresijom u demenciji Alzhajmerovog tipa. Tokom terapije, pacijente treba često i redovno pregledati uz razmatranje potrebe sa nastavljanjem terapije.

Poremećaj ponašanja

Deca i adolescenti uzrasta od 5 do 18 godina
Za osobe čija je telesna masa ≥ 50 kg preporučena početna doza je 0,5 mg jednom dnevno. Preporučuje se oralni rastvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,5 mg. Ovo doziranje, po potrebi može se individualno prilagoditi povećanjem od 0,5 mg jednom dnevno ne češće od svakog drugog dana. Za većinu pacijenata optimalna doza je 1 mg jednom dnevno.
Međutim, kod nekih pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze od 0,5 mg jednom dnevno, dok je kod drugih neophodno primeniti doze od 1,5 mg jednom dnevno. Preporučuje se oralni rastvor kao farmaceutski oblik za primenu 1,5 mg. Za osobe čija je telesna masa < 50 kg, preporučena početna doza je 0,25 mg oralnog rastvora jednom dnevno. Preporučuje se oralni rasvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,25 mg. Ovo doziranje, po potrebi može se individualno prilagoditi povećanjem od 0,25 mg dnevno, ne češće od svakog drugog dana. Optimalna doza, kod većine pacijenata, je 0,5 mg jednom dnevno. Međutim, kod nekih pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze od 0,25 mg dnevno, dok je kod drugih neophodno primeniti dozu od 0,75 mg oralnog rastvora jednom dnevno. Preporučuje se oralni rasvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,75 mg.

Kao i u slučaju drugih simptomatskih terapija, kontinuirana upotreba leka Rispolept se mora evaluirati i prilagođavati tokom lečenja.

Lek Rispolept se ne preporučuje u terapiji poremećaja ponašanja kod dece mlađe od 5 godina, zbog nedostatka iskustva primene u ovom uzrastu dece sa poremećajem ponašanja.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega imaju smanjenu sposobnost eliminacije aktivne frakcije leka sa antipsihotičnim dejstvom u poređenju sa odraslima sa normalnom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre dolazi do povišene koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi.

Nezavisno od indikacije, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre, početnu dozu i naredne doze treba smanjiti na pola, a titriranje doze treba da bude sporije.

Lek Rispolept kod ovih grupa pacijenata, treba primenjivati sa oprezom.

Najniža merljiva doza leka Rispolept oralni rastvor je 0,25 mg.

Način primene

Lek Rispolept je namenjen za oralnu upotrebu. Hrana ne utiče na resorpciju leka Rispolept.
Ako se planira prekid terapije, savetuje se postepena obustava leka. Akutni simptomi nagle obustave primene leka, koji uključuju mučninu, povraćanje, preznojavanje i nesanicu, veoma retko su opisani nakon nagle obustave primene visokih doza antipsihotičnih lekova (videti odeljak 4.8). Takođe, može doći do ponovne pojave psihotičnih simptoma, a prijavljena su i oboljenja vezana za nevoljne pokrete kao što su (akatizija, distonija i diskinezija).

Prelaz sa drugih antipsihotika

Ukoliko je medicinski opravdano, preporučuje se postepen prekid prethodne terapije dok se započinje terapija lekom Rispolept. Takođe, ako je medicinski opravdano, kada se pacijenti prevode sa antipsihotika u obliku depo preparata, prvu dozu leka Rispolept treba dati umesto sledeće depo injekcije, prema shemi doziranja. Periodično treba preispitati potrebu za nastavkom dotadašnje primene antiparkinsonika.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (navedenih u odeljku 6.1.)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Stariji pacijenti sa demencijom

Povećan mortalitet kod starijih osoba sa demencijom
Meta-analizom 17 placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima su ispitivani atipični antipsihotici, uključujući i lek Rispolept, kod starijih pacijenata sa demencijom primećen je porast mortaliteta u grupi koja je lečena atipičnim antipsihoticima u poređenju sa grupom, koja je primala placebo. U ovoj populaciji u placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa oralnim uzimanjem leka Rispolept, incidenca mortaliteta je bila 4% u grupi pacijenata lečenih lekom Rispolept, u poređenju sa 3,1% u grupi koja je primala placebo. Odnos šansi (engl. *odds ratio*, 95% tačnog intervala pouzdanosti) iznosio je 1,21 (0,7; 2,1). Prosečna starost (raspon) pacijenata koji su preminuli iznosila je 86 godina (u rasponu od 67 do 100 godina). Podaci iz dve velike opservacione studije pokazali su da kod starijih pacijenta sa demencijom koji su bili na terapiji konvencionalnim antipsihoticima postoji mali ali povećani rizik od smrtnog ishoda u poredjenju sa pacijentima, koji nisu lečeni. Nema dovoljno podataka za preciznu procenu obima rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat. Takođe nije razjašnjeno u kom stepenu se ovi nalazi povećanog mortaliteta u opservacionim studijama mogu pripisati delovanju antipsihotika, a koliko karakteristikama pacijenata.

Istovremena upotreba sa furosemidom

U placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod starijih pacijenata sa demencijom, veća incidenca mortaliteta je primećena kod pacijenata koji su istovremeno lečeni furosemidom i risperidonom (7,3%; prosečna starost 89 godina, u rasponu od 75-97 godina) u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo risperidonom (3,1%; prosečna starost 84 godine, u rasponu od 70-96 godina) ili samo furosemidom (4,1%; prosečna starost 80 godina, u rasponu od 67-90 godina). Povećan mortalitet kod pacijenata lečenih istovremeno i risperidonom i furosemidom zapažen je u dva od četiri sprovedena klinička ispitivanja. Istovremena primena risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazidnih diuretika primenjenih u malim dozama) nije bila povezana sa sličnim nalazima.

Nije utvrđen patofiziološki mehanizam koji bi mogao da objasni ovaj nalaz, a takođe ni tačan uzrok smrti. Bez obzira na to, potreban je oprez, a pre primene terapije treba uzeti u obzir rizik i korist ove kombinacije lekova ili istovremene upotrebe risperidona sa ostalim jakim diureticima. Nije zapaženo povećanje incidence mortaliteta među pacijentima koji su uzimali druge diuretike kao konkomitantnu terapiju uz risperidon. Nezavisno od terapije, dehidratacija je bila opšti faktor rizika za smrtni ishod i zbog toga je treba pažljivo pratiti kod starijih pacijenata sa demencijom.

Cerebrovaskularni neželjeni događaji (CVAE)

U randomizovanim placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa nekim od atipičnih antipsihotika kod starijih pacijenata sa demencijom zabeležena je oko 3 puta veća incidenca cerebrovaskularnih neželjenih događaja. Ukupni podaci iz šest placebom-kontrolisanih ispitivanja kod pretežno starijih pacijenata (> 65 godina) sa demencijom ukazali su da su se cerebrovaskularni neželjeni događaji (ozbiljni oni koji nisu ozbiljni mešoviti) javili kod 3,3% (33/1009) pacijenata, koji su primali lek Rispolept u odnosu na 1,2 % (8/712) pacijenata, koji su primali placebo. Stepen verovatnoće (engl. *odds ratio*. 95% tačnog intervala pouzdanosti) iznosio je 2,96 (1,34; 7,50). Patofiziološki mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećan rizik za nastanak cerebrovaskularnih neželjenih događaja kod primene drugih antipsihotičnih lekova ili kod ostale populacije pacijenata. Lek Rispolept bi trebalo oprezno primenjivati kod pacijenata sa faktorima rizika za moždani udar.

Rizik za nastanak cerebrovaskularnih neželjenih događaja je bio značajno veći kod pacijenata sa kombinovanim ili vaskularnim tipom demencije u odnosu na demenciju Alchajmerovog tipa. Zbog toga, pacijente sa bilo kojom drugom vrstom demencije izuzev Alchajmerove, ne bi trebalo lečiti risperidonom.
Lekarima se savetuje da procene odnos koristi i rizika kod starijih pacijenata sa demencijom pre primene leka Rispolept, uzimajući u obzir druge faktore rizika za nastanak cerebrovaskularnog insulta kod svakog pacijenta posebno. Pacijenti/staratelji treba odmah da prijave znake i simptome potencijalnih cerebrovaskularnih neželjenih događaja kao što su iznenadna slabost ili utrnulost lica, ruku ili nogu, probleme sa govorom ili vidom. Bez odlaganja treba razmotriti sve terapijske opcije, uključujući prekid terapije risperidonom.

Lek Rispolept se može upotrebljavati samo za kratkotrajno lečenje perzistentne agresije kod pacijenata sa umerenim do teškim oblikom demencije Alchajmerovog tipa kao dodatak nefarmakološkim merama lečenja koje su pokazale ograničenu efikasnost ili su bile neefikasne, kao i kada postoji rizik od samopovređivanja ili povređivanja drugih.
Pacijente treba redovno pratiti i ponovo proceniti potrebu za nastavkom terapije.

Ortostatska hipotenzija

S obzirom na to da risperidon blokira alfa-adrenergičke receptore, može se javiti (ortostatska) hipotenzija, naročito u početnoj fazi titracije doze. Tokom istovremene upotrebe risperidona i antihipertenzivne terapije tokom postmarketinškog perioda primećena je klinički značajna hipotenzija.
Lek Rispolept treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem (na primer, srčana insuficijencija, infarkt miokarda, poremećaji sprovodnog električnog sistema srca, dehidratacija, hipovolemija ili cerebrovaskularno oboljenje) i dozu treba postepeno titrirati kako je preporučeno (videti odeljak 4.2). Ukoliko se pojavi hipotenzija, treba razmotriti smanjenje doze.

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze su prijavljeni tokom lečenja sa antipsihoticima uključujući i lek Rispolept. Tokom postmarketinškog praćenja veoma retko (<1/10000 pacijenata) su zabeleženi slučajevi agranulocitoze.
Pacijente koji u anamnezi imaju klinički značajno smanjenje broja leukocita/neutropeniju (WBC) ili i leukopeniju/neutropeniju izazvanu lekom, treba pratiti tokom prvih nekoliko meseci terapije. Nakon pojave prvih znakova klinički značajnog smanjenja broja leukocita, ukoliko se isključe ostali uzročni faktori, treba razmotriti prekid terapije lekom Rispolept. Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti i u slučaju pojave groznice (povišene temperature) ili drugih simptoma /znakova infekcije, blagovremeno, tj. odmah započeti njihovo lečenje. Kod pacijenata sa teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila manji od 1 x 10^9/L) treba prekinuti primenu risperidona, i do oporavka pratiti vrednosti broja leukocita.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidalni simptomi (TD/EPS)

Lekovi koji su antagonisti dopaminskih receptora povezani su sa javljanjem tardivne diskinezije, koja se karakteriše ritmičkim, nevoljnim pokretima, najčešće jezika i/ili lica. Pokazano je da pojava ekstrapiramidalnih simptoma predstavlja faktor rizika za nastanak tardivne diskinezije. Ako se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti mogućnost prekidanja terapije svim antipsihoticima.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju psihostimulanse (npr. metilfenidat) i risperidon, s obzirom na to da se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti prilikom prilagođavanja doze jednog ili oba leka. Preporučuje se postepeno ukidanje terapije stimulansom (videti odeljak 4.5).

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

U toku primene antipsihotika prijavljen je maligni neuroleptički sindrom, koji se karakteriše hipertermijom, rigiditetom mišića, autonomnom nestabilnošću, poremećajem svesti i povišenim vrednostima kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni znaci mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomioliza) i akutnu renalnu insuficijenciju. U tom slučaju treba prekinuti lečenje svim antipsihoticima, uključujući i lek Rispolept.

Parkinsonova bolest i demencija sa prisustvom Levijevih telašaca (engl. *Lewy body* demencija)

Prilikom propisivanja antipsihotika pacijentima sa Parkinsonovom bolešću ili sa *Lewy body* demencijom, uključujući i lek Rispolept, lekar treba da proceni odnos rizika i koristi. Parkinsonova bolest se može pogoršati primenom risperidona. Obe grupe pacijenata mogu imati povećan rizik od nastanka malignog neuroleptičkog sindroma, kao i povećanu osetljivost na antipsihotične lekove; ovi pacijenti su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Povećana osetljivost na antipsihotike se manifestuje konfuzijom, umerenom do jakom redukcijom pažnje sa smanjenim osećajem bola (optundacijom), posturalnom nestabilnošću sa čestim padovima kao dodatni simptomi ekstrapiramidalnim simptomima.

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes mellitus ili pogoršanje postojećeg dijabetesa, prijavljeni su tokom terapije lekom Rispolept. U pojedinim slučajevima prethodilo im je povećanje telesne mase, što možda predstavlja predisponirajući faktor. Veoma retko je prijavljivana udruženost sa ketoacidozom i retko sa dijabetesnom komom. Preporučuje se kliničko praćenje u skladu sa Smernicama za primenu antipsihotika. Kod pacijenata, koji su na terapiji bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući i lek Rispolept treba pratiti simptome hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost). Kod pacijenata sa dijabetes melitusom potrebno je redovno praćenje i kontrola pogoršanja vrednosti glukoze u krvi.

Povećanje telesne mase

Prijavljivano je značajno povećanje telesne mase kod pacijenata, koji su na terapiji lekom Rispolept. Telesnu masu treba redovno pratiti.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je čest neželjeni efekat koji se javlja tokom terapije lekom Rispolept. Preporučuje se laboratorijsko praćenje koncentracije prolaktina u plazmi kod pacijenata sa podacima o mogućoj povezanosti neželjenih efekata sa prolaktinom (npr ginekomastija, poremećaj menstruacije, anovulacija, poremećaj fertiliteta, smanjen libido, erektilna disfunkija, galaktoreja).

Ispitivanja na kulturama tkiva ukazuju da rast ćelija tumora dojke kod ljudi može biti stimulisan prolaktinom. Iako ne postoji jasna povezanost u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima preporučuje se oprez kod pacijenata sa odgovarajućom medicinskom istorijom bolesti. Lek Rispolept treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa već postojećom hiperprolaktinemijom i kod pacijenata sa prolaktin zavisnim tumorima.

Produženje QT intervala
Tokom postmarketinškog perioda produženje QT intervala je prijavljivano veoma retko. Kao i kod drugih antipsihotika, risperidon treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem, porodičnom anamnezom o produženom QT intervalu, bradikardijom ili elektrolitnim disbalansom (hipokalijemija, hipomagnezijemija), jer se može povećati rizik od nastanka aritmogenih efekata dok je oprez potreban i prilikom istovremene primene risperidona sa lekovima za koje se zna da dovode do produženja QT intervala.

Konvulzije

Preporučuje se oprez kada se lek Rispolept primenjuje kod pacijenata, koji u istoriji bolesti imaju podatke o konvulzijama ili kod ostalih stanja, koja mogu sniziti prag za nastanak konvulzija.

Prijapizam
Prijapizam se može javiti tokom terapije lekom Rispolept, zbog efekta blokade alfa-adrenergičkih receptora.

Regulacija telesne temperature
Poznato je da antipsihotici mogu da poremete sposobnost organizma da smanji telesnu temperaturu. Savetuje se odgovarajuća nega kada se risperidon propisuje pacijentima koji će biti izloženi uticajima koji mogu dovesti do porasta telesne temperature, kao što su naporno vežbanje, izlaganje izrazito visokim temperaturama, istovremena terapija lekovima sa antiholinergičkim dejstvom ili pacijentima koji su izloženi uticajima pri kojima može doći do ozbiljne dehidratacije.

Antiemetički efekat
U pretkliničkim studijama je uočen antiemetički efekat risperidona. Ovaj efekat kod ljudi može da maskira simptome i znake predoziranja nekim lekovima ili oboljenja kao što su intestinalna opstrukcija, engl. *Reye*-ov sindrom ili tumor mozga.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega imaju smanjenu sposobnost da eliminišu aktivnu frakciju risperidona sa antipsihotičnim dejstvom u odnosu na odrasle osobe sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre dolazi do povećanja koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi (videti odeljak 4.2).

Venska tromboembolija
Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije prilikom primene antipsihotika. S obzirom na to da pacijenti lečeni antipsihoticima često već imaju stečene faktore rizika za nastanak venske tromboembolije, sve moguće faktore rizika treba identifikovati pre i tokom terapije sa risperidonom i sprovesti odgovarajuće preventivne mere.

Intraoperativni floppy iris sindrom

Intraoperativni "floppy iris" sindrom (IFIS) (sindrom meke/mlitave dužice), je bio primećen tokom operacije katarakte kod pacijenata koji su lečeni lekovima sa antagonističkim dejstvom na alfa 1a-adrenergičke receptore kojima pripada lek Rispolept (videti odeljak 4.8).

IFIS može povećati rizik od nastanka komplikacija oka tokom i nakon operacije. Hirurg treba da bude unapred obavešten ukoliko je pacijent prethodno uzimao ili trenutno uzima lek sa antagonističkim dejsvom na alfa1-adrenergičke receptore. Ukoliko potencijalna korist od prekida primene lekova sa antagonističkim dejsvom na alfa1-adrenergičke receptore, nije ustanovljena pre operacije katarakte, mora biti procenjena u odnosu na rizik od prekida antipsihotične medikamentozne terapije.

Pedijatrijska populacija
Pre propisivanja risperidona detetu ili adolescentu sa poremećajem ponašanja potrebno je u potpunosti proceniti fizičke i socijalne razloge agresivnog ponašanja, kao što su bol ili neodgovarajući zahtevi okruženja. Sedativni efekat risperidona treba pažljivo pratiti kod ove populacije zbog mogućih posledica na sposobnost učenja. Promena vremena uzimanja leka risperidona može smanjiti uticaj sedacije na pažnju tokom aktivnosti kod dece i adolescenata.
Upotreba risperidona je bila povezana sa srednjim povećanjem telesne mase i indeksom telesne mase (BMI). Preporučuje se merenje telesne mase pre započinjanja lečenja i redovne kontrole telesne mase tokom lečenja. Promene u telesnoj visini u dugotrajnim otvorenim kliničkim ispitivanjima bile su u granicama normi za odgovarajući uzrast. Nije adekvatno ispitan uticaj dugotrajne primene risperidona na polno sazrevanje i telesnu visinu.

Zbog potencijalnog uticaja produžene hiperprolaktinemije na rast i polno sazrevanje dece i adolescenata potrebna je redovna kontrola endokrinološkog statusa, uključujući merenja telesne visine, telesne mase, polnog sazrevanja, praćenje menstrualnog ciklusa i ostalih potencijalnih prolaktin-zavisnih efekata.

Rezultati dobijeni iz malog opservacionog kliničkog ispitivanja u postmarketinškom periodu su ukazali da su ispitanici starosti od 8 do 16 godina, koji su bili izloženi risperidonu u proseku su za oko 3,0 do 4,8 cm bili viši u odnosu na one koji su dobijali druge atipične antipsihotične lekove. Ovo ispitivanje nije bilo adekvatno kako bi se moglo zaključiti da li je izloženost risperidonu imala bilo kakav uticaj na visinu u odraslom periodu, ili da li je rezultat bio zbog direktnog dejstva risperidona na rast kostiju, ili uticaj same bolesti na rast kostiju, ili je rezultat bolje kontrole same bolesti koja dovodi do povećanja lineranog rasta.

Tokom terapije risperidonom, takođe je potrebno sprovoditi redovne preglede zbog ekstrapiramidalnih simptoma i ostalih poremećaja pokreta.

Za specifične preporuke o doziranju leka kod dece i adolescenata, videti odeljak 4.2.

Pomoćne supstance

Oralni rastvor sadrži benzojevu kiselinu (E 210). Povećanje bilirubinemije kao posledice oslobađanja bilirubina iz kompleksa sa albuminom može da pojača neonatalnu žuticu koja se može razviti u kernikterus (depoziti nekonjugovanog bilirubina u moždanom tkivu).

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Lekovi koji produžavaju QT interval

Kao i kod drugih antipsihotika, treba biti oprezan pri propisivanju risperidona istovremeno sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici (npr. hinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amjodaron, sotalol), tricikličnim antidepresivima (npr. amitriptilin), tetracikličnim antidepresivima (npr. maprotilin), nekim od antihistaminika, ostalim antipsihoticima, nekim od antimalarika (npr. kinin i meflohin), lekovima koji izazivaju elektrolitni disbalans (hipokalijemiju, hipomagnezijemiju), bradikardiju ili lekovima koji inhibiraju metabolizam risperidona u jetri. Lista ovih lekova i nije konačna.

Lekovi sa centralim delovanjem i alkohol

Risperidon treba uzimati sa oprezom ako se primenjuje u kombinaciji sa supstancama sa centralnim delovanjem, uključujući alkohol, opijate, antihistaminike i benzodiazepine zbog povećanog rizika od sedacije.

Levodopa i dopaminski agonisti

Lek Rispolept može antagonizovati dejstvo levodope i drugih agonista dopamina. Ukoliko se smatra da je istovremena upotreba ovih lekova neophodna, naročito u poslednjem stadijumu Parkinsonove bolesti, treba propisati najnižu efektivnu dozu svake terapije.

Lekovi sa hipotenzivnim efektom

Klinički značajna hipotenzija je uočena u postmarketinškom praćenju pri istovremenoj upotrebi risperidona i antihipertenzivne terapije.

Psihostimulansi

Kombinovana primena psihostimulanasa (npr. metilfenidata) sa risperidonom može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma nakon izmene u jednoj ili obe terapije (videti odeljak 4.4).

Paliperidon

Ne preporučuje se istovremena primena leka Rispolept sa paliperidonom, jer je paliperidon aktivni metabolit risperidona i istovremena primena ova dva leka može dovesti do dodatne izloženosti organizma aktivnoj antipsihotičnoj frakciji.

Interakcije povezane sa farmakokinetikom

Hrana ne utiče na resorpciju leka Rispolept.

Risperidon se uglavnom metaboliše preko CYP2D6, i u manjem obimu preko CYP3A4. I risperidon i njegovi aktivni metabolit 9-hidroksirisperidon su supstrati P-glikoproteina (PG-gp). Supstance koje modifikuju aktivnost CYP2D6, ili supstance koje snažno inhibiraju ili indukuju aktivnost CYP3A4 i/ili P-gp, mogu uticati na farmakokinetiku aktivne frakcije risperidona.

Snažni inhibitori CYP2D6

Istovremena primena leka Rispolept sa snažnim CYP2D6 inhibitorima može povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali manje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim dejstvom. Više doze snažnog CYP2D6 inhibitora mogu povećati koncentraciju aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim dejstvom (npr. paroksetin, videti ispod). Očekuje se da drugi CYP2D6 inhibitori, kao što je hinidin, mogu da utiču na koncentracije risperidona u plazmi na sličan način. Kada se započinje ili obustavlja upotreba istovremene primene terapije sa paroksetinom, hinidinom ili drugim snažnim inhibitorima CYP2D6, naročito u većim dozama, lekar treba ponovo da proceni doziranje leka Rispolept.

CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori

Istovremena primena leka Rispolept sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp inhibitorima može bitno da poveća koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim dejstvom u plazmi. Kada se započinje ili obustavlja istovremena primena sa itrakonazolom ili drugim snažnim CYP3A4 i/ili P-gp inhibitorom, lekar treba da ponovo proceni doziranje leka Rispolept.

CYP3A4 i/ili P-gp induktori

Istovremena primena leka Rispolept sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp induktorima može da smanji koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim dejstvom u plazmi. Kada se započinje ili obustavlja istovremena primena sa karbamezepinom ili drugim snažnim CYP3A4 i/ili P-gp induktorom, lekar treba ponovo da proceni doziranje leka Rispolept. CYP3A4 induktori svoje dejstvo ispoljavaju na vremenski zavisan način i može biti potrebno najmanje 2 nedelje kako bi se dostiglo maksimalno dejstvo nakon indukcije. S druge strane, prilikom prekida lečenja, može biti potrebno najmanje 2 nedelje da bi se smanjilo dejstvo CYP3A4 indukcije.

Lekovi koji se lako vezuju za proteine plazme

Istovremena primena leka Rispolept sa lekovima koji se snažno vezuju za proteine plazme, nema klinički relevatnog istiskivanja ni jednog leka sa proteina plazme.

Kada se istovremeno koriste, potrebno je proveriti odgovarajuće uputstvo za informacije o metabolizmu leka i moguću potrebu za prilagođavanjem doze.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih. Značaj ovih rezultata za pedijatrijske pacijente nije poznat.

Istovremena upotreba psihostimulansa (npr. metilfenidat) sa lekom Rispolept kod dece i adolescenata ne menja farmakokinetiku i dejstvo leka Rispolept.

Primeri

Primeri lekova koji potencijalno mogu da stupe u interakciju ili za koje se pokazalo da ne stupaju u interakciju sa risperidonom navedeni su u tekstu ispod:

Dejstvo drugih lekova na farmakokinetiku risperidona

Antibiotici:

- Eritromicin, umeren inhibitor CYP3A4 i P-gp ne menja farmakokinetiku risperidona i farmakokinetiku aktivne antipsihotične frakcije
- Rimfapicin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, smanjuje koncentraciju aktivne antipsihotične frakcije u plazmi.

Antiholinesteraze:

- Donepezil i galantamin, oba supstrati CYP2D6 i CYP3A4 ne pokazuju klinički relevantno dejstvo na farmakokinetiku risperidona i farmakokinetiku aktivne antipsihotične frakcije

Antiepileptici:

- Pokazano je da karbamazepin, snažan CYP3A4 induktor i P-gp induktor, smanjuje koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperiona u plazmi. Slično dejstvo se može zapaziti i prilikom primene npr. fenitoina i fenobarbitala, koji su takođe CYP3A4 induktori enzima jetre kao i P-glikoproteina.
- Topiramat umereno smanjuje bioraspoloživost risperidona u plazmi, ali ne i bioraspoloživost aktivne antipsihotične frakcije. Zbog toga, ova interakcija verovatno neće biti od kliničkog značaja.

Antigljivični lekovi:

- Itrakonazol, snažan inhibitor CYP3A4 i P-gp inhibitor u dozi od 200 mg/dan povećava koncentraciju aktivne antipsihotične frakcije u plazmi za oko 70 %, pri doziranju risperidona od 2 do 8 mg/dan.
- Ketokonazol, snažan CYP3A4 inhibitor i P-gp inhibitor, u dozi od 200 mg/dan povećava koncentaciju risperidona u plazmi i smanjuje koncentracije 9-hidroksirisperidona u plazmi.

Antipshiotici:

- Fenotiazini, mogu da povećaju koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i koncentraciju njegove aktivne antipsihotične frakcije

Antivirusni lekovi:

- Inhibitori proteaza: nisu dostupni podaci iz zvaničnih studija; ipak, s obzirom na to da je ritonavir snažan CYP3A4 inhibitor i slab CYP2D6 inhibitor, ritonavir i ritonavirom pojačani proteazni inhibitori potencijalno povećavaju koncentracije aktivne antipsihotične frakcije

Beta-blokatori:

- Neki beta-blokatori mogu povećati koncentracije risperidona u plazmi, ali ne i njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Blokatori kalcijumskih kanala:

- Verapamil, umeren inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, povećava koncentracije risperidona i njegove aktivne antipsihotične frakcije u plazmi.

Gastrointestinalni lekovi:

- Antagonisti H2-receptora: cimetidin i ranitidin, oba leka su slabi inhibitori CYP2D6 i CYP3A4, povećavali su bioraspoloživost risperidona, ali samo do granične vrednosti aktivne antipsihotične frakcije

SSRIs i triciklični antidepresivi:

- Fluoksetin, snažan CYP2D6 inhibitor, povećava koncentracije risperidona u plazmi, ali manje od aktivne antipsihotične frakcije.
- Paroksetin, snažan CYP2D6 inhibitor, povećava koncentracije risperidona u plazmi, ali u dozama do 20 mg/dan, manje od aktivne antipsihotične frakcije. Međutim, veće doze paroksetina mogu povećati koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.
- Triciklični antidepresivi mogu povećati koncentracije risperidona u plazmi ali ne i koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. Amitriptilin ne utiče na farmakokinetiku risperidona, kao ni na aktivnu antipsihotičnu frakciju.
- Sertralin, slab inhibitor CYP2D6 i fluvoksamin, slab inhibitor CYP3A4 u dozama do 100 mg/dan nisu bili povezani sa klinički značajnim izmenama u koncentraciji aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Međutim, doze veće od 100mg/dan sertralina ili fluvoksamina mogu povećati koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Dejstvo risperidona na farmakokinetiku drugih lekova

Antiepileptici:

- Risperidon ne pokazuje klinički povezane efekte na farmakokinetiku valproata ili topiramata.

Antipsihotici:

- Aripiprazol, supstance CYP2D6 i CYP3A4: Risperidon tablete ili injekcije nisu uticali na farmakokinetiku aripiprazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- Risperidon ne pokazuje klinički povezane efekte na farmakokinetiku digoksina

Litijum:

- Risperidon ne pokazuje klinički povezane efekte na farmakokinetiku litijuma

Istovremena upotreba risperidona sa furosemidom

Videti odeljak 4.4 vezano za povećan mortalitet kod starijih pacijenata sa demencijom koji istovremeno primaju furosemid.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi risperidona kod trudnica. Studije na životinjama ukazuju da risperidon nije bio teratogen, međutim, javili su se drugi tipovi reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Kod novorođenčadi čije su majke uzimale antipsihotike (uključujući risperidon) tokom poslednjeg trimestra trudnoće, postoji rizik od ispoljavanja neželjenih reakcija kao što su ekstrapiramidalni i/ili apstinencijalni simptomi. Nakon porođaja, navedeni simptomi mogu varirati u smislu trajanja, i ozbiljnosti. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, pospanosti, respiratornog distresa ili poremećaja u ishrani. Zato novorođenče treba pažljivo pratiti.

Lek Rispolept ne treba koristiti tokom trudnoće, osim u sučajevima kada je to neophodno. Ukoliko je tokom trudnoće neophodan prekid terapije, terapiju ne treba prekinuti naglo.

Dojenje

U ispitivanjima na životinjama, zabeleženo je da se risperidon i 9-hidroksi-risperidon izlučuju u mleko. Takođe je pokazano da se risperidon i 9-hidroksirisperidon u maloj količini izlučuju i u humano mleko. Ne postoje dostupni podaci o neželjenim dejstvima risperidona kod odojčadi. Zato je potrebno proceniti prednost dojenja u odnosu na potencijalni rizik za dete.

Plodnost

Kao i drugi lekovi koji su antagonisti D2 receptora, lek Rispolet povećava nivo prolaktina. Hiperprolaktinemija može da suprimira hipotalamički GnRH, što dovodi i do smanjene pituitarne sekrecije gonadotropina. Ovo, posledično, može da inhibira reproduktivnu funkciju smanjenjem steroidogeneze gonada kod pacijenata oba pola .

U pretkliničkim ispitivanjima nisu uočeni relevantni efekti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Risperidon može malo ili umereno uticati na sposobnost vožnje i upotrebe mašina zbog potencijalnog dejstva na nervni sistem i vid (videti odeljak 4.8). Stoga, pacijente treba savetovatii da ne voze i da ne upravljaju mašinama sve dok se ne proceni njihova individualna podnošljivost na lek.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva leka (incidenca više od 10%) su: Parkinsonizam, sedacija/somnolencija, glavobolja, insomnija.

Neželjene reakcije na lek, koje su bile dozno zavisne su: parkinsonizam i akatiziju.

Dole prikazana neželjena dejstva na lek prijavljena su tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog perioda. Neželjene reakcije su prema učestalosti definisane na sledeći način: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); povremeno (≥1/1000 i <1/100); retko (≥1/10 000 i <1/1000); veoma retko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U svakoj grupi, učestalost je prikazana po opadajućem redosledu.

Sistemska klasa organa	Neželjene reakcije					
	Učestalost					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg	infekcija respiratornog trakta, zapaljenje mokraćne	infekcija		

		respiratorn og trakta, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta, infekcija uha, influenca	bešike, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis lokalizovana infekcija, virusna infekcija, akrodermatitis			
Poremećaji krvi i limfnog sistema			neutropenija, smanjen broj belih krvnih zrnaca, trombocitopenija, anemija, snižen hematokrit, povećanje broja eozinofila	agranulocitoza[c]		
Poremećaji imunskog sistema			hipersenzitivnost	anafilaktička reakcija[c]		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija[a]		neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, prisustvo glukoze u urinu		
Poremećaji metabolizma i ishrane		povećanje telesne mase, povećanje apetita, smanjenje apetita	dijabetes mellitus[b], hiperglikemija, polidipsija, smanjenje telesne mase, anoreksija, povišena koncentracija holesterola u krvi	intoksikacija vodom[c], hipoglikemija, hiperinsulinemija[c], povišena koncentracija triglicerida u krvi	dijabetesna ketoacidoza	
Psihijatrijski poremećaji	insomnija[d]	poremećaji spavanja, agitacija, depresija, anksioznost	manija, stanje konfuzije, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, somnabulizam, poremećaj ishrane u vezi sa spavanjem, snižen afekat, anorgazmija		
Poremećaji nervnog sistema	sedacija/somnolencija, parkinsoniza	akatizija[d], distonija[d], vrtoglavic	tardivna diskinezija, cerebralna	neuroleptički maligni sindrom,		

	m[d],glavobolja	a diskinezija[d], tremor	ishemija, nemogućnost odgovora na stimulans, gubitak svesti, snižen nivo svesti, konvulzije[d], sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, poremećena koordinacija, posturalna vrtoglavica, poremećaj pažnje, disartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	cerebrovaskularni poremećaj, dijabetična koma, titubacija glave		
Poremećaji oka		zamućen vid, konjunktivitis	fotofobia, suvo oko, povećana lakrimacija, okularna hiperemija	glaukom, poremećaj pokreta oka, kolutanje očima, kraste na ivicama kapaka, floppy iris sindrom (intraoperativni)[c]		
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu			
Kardiološki poremećaji		tahikardija	atrijalna fibrilacija, atriovenrtikularni blok, poremećaj sprovođenja, produžen QT interval na elektrokardiogramu, bradikardija, abnormalni elektrokardiogram, palpitacije	sinusna aritmija		

Vaskularni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, pojava crvenila	plućna embolija, venska tromboza		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispnea, faringolaringealni bol, kašalj, epistaksa, nazalna kongestija	aspiraciona pneumonija, pulmonarna kongestija, kongestija respiratornog trakta, pukoti, zviždanje, disfonija, respiratorni poremećaji	sindrom apnee u snu, hiperventilacija		
Gastrointestinalni poremećaji		abdominalni bol, nelagodnost u stomaku, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, suva usta, zubobolja	fekalna inkontinencija, fekalom, gastroenteritis, disfagija, nadutost	pankreatitis, intestinalna opstrukcija, otečen jezik, helitis	ileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suva koža, diskoloracija kože, akne, seboroični dermatitis, poremećaj kože, kožne lezije	erupcija izazvana lekom, perutanje	angioedem	Stevens-Johnson-ov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza [c]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		spazam mišića, mišićnokoštani bol, bol u leđima, artralgija	povišena koncentracija kreatinin fosfokinaze u krvi, abnormalni položaj tela, ukočenost zglobova, oticanje	rabdomioliza		

			zglobova, slabost u mišićima, bolovi u vratu			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		urinarna inkontinencija	polakiurija, urinarna retencija, disurija			
Trudnoća, puerperijum, perinatalna stanja				neonatalni apstinencijalni sindrom[c]		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoreja, poremećaj menstruacije[d], ginekomastija, galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u grudima, nelagodnost u grudima, izmenjen vaginalni sekret	prijapizam[c], odložena menstruacija, zastoj mleka, uvećanje grudi, iscedak iz grudi		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		edem[d], pireksija, bol u grudima, astenija, zamor, bol	edem lica, prehlada, povišena temperatura tela, abnormalni hod, žeđ, nelagodnost u grudnom košu, slabost, osećati se abnormalno, nelagodnost	hipotermija, snižena temperatura tela, hladnoća na perifernim delovima tela, abstinencijalni sindrom, induracija[c]		
Hepatobilijarni poremećaji			Povišene koncentracije transaminaza, povišena koncentracija gamma-glutamiltransferaza,	žutica		

			povišene vrednosti enzima jetre			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		padovi	bol tokom sprovođenja lečenja			

[a] Hiperprolaktinemija može u nekim slučajevima da dovede do ginekomastije, menstrualnih poremećaja, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, poremećaja plodnosti, smanjenog libida, erektilne disfunkcije.

[b] U placebo-kontrolisanim ispitivanjima, dijabetes melitus je prijavljen kod 0,18 % pacijenata lečenih risperidonom u odnosu na 0,11 % u grupi sa placebom. Ukupna incidenca iz svih kliničkih ispitivanja je bila 0,43% kod svih risperidonom lečenih pacijenata.

[c] Nije primećeno u kliničkim ispitivanjima sa lekom Rispolept, ali je primećeno u postmarketinškom periodu sa risperidonom.

[d] Ekstrapiramidalni poremećaj mogu biti: **Parkinsonizma** (hipersekrecija salive, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, balavljenje, rigidnost mišića (fenomen zupčastog točka), bradikinezija, hipokinezija, lice kao maska, napetost mišića, akinezija, ukočenost vrata, ukočenost mišića, parkinsonov hod i abnormalni glabelarni refleks, parkinsonični tremor u miru), **akatizija** (akatizija, nemir, hiperkinezija i sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, grč mišića, horeoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija. **Distonija** uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakture mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, facijalni spazam, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurototonus (tetaničko savijanje tela na jednu stranu), spazam jezika, i trizmus. Potrebno je naglasiti da širi spektar ovih simptoma nema uvek ekstrapiramidalno poreklo. **Insomnija** uključuje: inicijalnu insomniju, srednju insomniju, **Konvulzije** uključuju konvulzije tipa Grand mal. **Poremećaji menstruacije** uključuju nepravilne menstruacije, oligomenoreju. **Edemi** uključuju generalizovani edem, periferni edem, elastični edem.

Neželjeni efekti zabeleženi sa paliperidon formulacijama

Paliperidon je aktivan metabolit risperidona, zato je profil neželjenih reakcija ovih lekova (uključujući oralne i parenteralne formulacije) relevantan jedan drugom. U dodatku gore navedenih neželjenih reakcija, sledeće neželjene reakcije su bile primećene tokom upotrebe paliperidona i može se očekivati da će se javiti tokom terapije sa lekom Rispolept.

Kardiološki poremećaji: Sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Klasni efekti

Kao i kod drugih antipsihotika, prijavljivani su veoma retki slučajevi produženja QT intervala tokom praćenja u postmarketinškom periodu. Drugi srčani poremećaji koji su prijavljeni pri davanju antipsihotika koji produžavaju QT interval uključuju ventrikularnu aritmiju, ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, iznenadnu smrt, srčani zastoj i *Torsades de Pointes*.

Venska tromboembolija

U toku uzimanja antipsihotičnih lekova prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze (nepoznata učestalost).

Povećanje telesne mase

U placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 6 do 8 nedelja u kojoj su učestvovale dve grupe pacijenata sa shizofrenijom od kojih je jedna grupa lečena risperidonom, a druga placebom

praćeno je povećanje telesne mase ≥ 7%. U studiji je primećena statistički značajno veća incidenca dobijanja na telesnoj masi kod pacijenata lečenih lekom Rispolept (18%) u odnosu na pacijente koji su primali placebo (9%). U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja su trajala 3 nedelje u kojima su učestvovali odrasli pacijenti sa akutnom manijom, povećanje telesne mase ≥ 7%, je na kraju ispitivanja bilo uporedivo kod grupe koja je primala lek Rispolept (2,5%) i grupe koja je primala placebo (2,4%), dok je kod aktivne kontrolne grupe uočeno malo povećanje (3,5%).

U populaciji dece i adolescenata sa poremećajem ponašanja, u dugotrajnim studijama, srednje povećanje telesne mase je iznosilo 7,3 kg nakon 12 meseci terapije. Normalno povećanje telesne mase kod dece od 5 do 12 godina je od 3 kg do 5 kg tokom godinu dana. Dobijanje na masi u periodu od 12 do 16 godina je od 3 kg do 5 kg godišnje kod devojčica, dok dečaci dobijaju na masi 5 kg godišnje.

Dodatne informacije za posebne populacije
Neželjena dejstva leka, koja su prijavljena sa većom incidencom kod starih pacijenata sa demencijom ili pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odraslu populaciju opisane su niže:

Stariji pacijenti sa demencijom

Prolazni ishemijski napad i cerebrovaskularni insult su bile neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima sa učestalošću 1,4 % i 1,5 % kod starih pacijenata sa demencijom. Takođe, infekcija urinarnog trakta, periferni edem, letargija i kašalj su neželjena dejstva prijavljena sa učestalošću od ≥ 5% kod starih pacijenata sa demencijom što je najmanje dva puta veća učestalost u odnosu na ostale pacijente.

Pedijatrijski pacijenti

Očekuje se, uopšteno, da učestalost, tip i težina neželjenih reakcija kod dece bude slična kao i kod odraslih.
Sledeće neželjene reakcije su prijavljene kod pedijatrijskih pacijenata (5 do 17 godina) sa učestalošću od ≥ 5%, što je najmanje dva puta veća učestalost u odnosu na ostale pacijente: somnolencija/sedacija, zamor, glavobolja, povećan apetit, povraćanje, infekcija gornjeg respiratornog trakta, nazalna kongestija, abdominalni bol, vrtoglavica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza.

Uticaj dugoročne terapije risperidonom na seksualno sazrevanje i telesnu visinu nije adekvatno ispitan (videti odeljak 4.4, odeljak „Pedijatrijska populacija“)

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije
Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi
Opisani znaci i simptomi, uglavnom su posledica pojačanih farmakoloških dejstava leka koja su već poznata. Oni obuhvataju pospanost i sedaciju, tahikardiju i hipotenziju, kao i

ekstrapiramidalne simptome. Prilikom predoziranja, zapaženi su slučajevi produženja QT intervala i konvulzije. *Torsade de Pointes* su prijavljeni u slučaju predoziranja lekom Rispolept i paroksetinom.

U slučaju akutnog predoziranja, treba uzeti u obzir i mogućnost njegovog porekla usled istovremene upotrebe više različitih lekova.

Lečenje
Uspostaviti i održavati disajne puteve i osigurati adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju. Treba razmotriti primenu aktivnog uglja zajedno sa laksativima samo ukoliko je od uzete količine leka prošlo manje od sat vremena. Praćenje kardiovaskularne funkcije treba započeti odmah, što podrazumeva i kontinuirano praćenje EKG-a, kako bi se otkrile moguće aritmije.

Za risperidon nema specifičnog antidota. Stoga, treba primeniti odgovarajuću suportivnu terapiju. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba lečiti odgovarajućim merama, kao što je intravenska infuzija tečnosti i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma, treba dati antiholinergičku terapiju. Pacijenta treba pažljivo nadgledati i pratiti sve dok se ne oporavi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antipsihotici, ostali antipsihotici
ATC kod: N05AX08

Mehanizam delovanja
Risperidon je selektivni monoaminergički antagonist sa jedinstvenim delovanjem. On poseduje visok afinitet za serotonergičke 5HT2 i dopaminergičke D2 receptore. Risperidon se takođe vezuje za alfa1-adrenergičke receptore, i sa manjim afinitetom za H1-histaminergičke receptore i alfa-2 adrenergičke receptore. Risperidon nema afiniteta za holinergičke receptore. Iako je risperidon snažan D2 antagonist, zbog čega se smatra da poboljšava pozitivne simptome shizofrenije, on manje izaziva depresiju motorne aktivnosti i indukciju katalepsije nego klasični neuroleptici. Balansiran centralni serotoninski i dopaminski antagonizam može smanjiti mogućnost za nastanak ekstrapiramidalnih neželjenih efekata i proširiti terapijsku aktivnost na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

Farmakodinamski efekti

Klinička efikasnost

Shizofrenija

Efikasnost risperidona, u kratkotrajnoj terapiji bolesnika sa shizofrenijom, utvrđena je tokom 4 ispitivanja koja su trajala 4 do 8 nedelja i u kojima je učestvovalo 2500 pacijenta sa shizofrenijom dijagnostifikovanom u skladu sa kriterijumima DSM IV. U 6-nedeljnom placebom kontrolisanom ispitivanju u kome se doza risperidona titrirala do 10mg/dan, dva puta dnevno, risperidon je bio superiorniji od placeba, prema skoru Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). U 8 nedeljnom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju 4 fiksne doze risperidona su primenjivane dva puta dnevno (2mg/dan, 6mg/dan, 10mg/dan, 16mg/dan) i u sve četiri grupe rezultati ispitivanja ukazuju na superiornost risperidona u poređenju sa placebo grupom, na osnovu ukupnog skora Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). U sledećem 8-nedeljnom komparativnom kliničkom ispitivanju u kome je međusobno upoređivano 5 fiksnih doza risperidona (1mg/dan, 4mg/dan, 8mg/dan, 12mg/dan, 16mg/dan dva puta dnevno), grupe koje su dobijale risperidon u dozama 4mg/dan, 8mg/dan, 16 mg/dan pokazale su superiornost u poređenju sa grupom koja je dobijala 1mg/dan risperidona, procenjeno na osnovu ukupnog PANSS skora. U 4-nedeljnom placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju, poređene su dve fiksne doze risperidona sa placebom (4mg i 8mg/dan jednom dnevno) i obe grupe na risperidonu pokazale su superiornost u odnosu na placebo grupu, prema nekoliko PANSS kriterijuma,

uključujući ukupni skor PANSS i kriterijum odgovora (>20% redukcije u PANSS ukupnom skoru). U dugotrajnom kliničkom ispitivanju u kome su učestvovali odrasli pacijenti sa shizofrenijom prema kriterijumima DSM IV, a koji su bili klinički stabilni najmanje 4 nedelje zbog terapije drugim antipsihoticima, bili su podeljeni u dve grupe od kojih su jedni primali risperidon 2 mg do 8 mg jednom dnevno a drugi haloperidol, tokom 1 do 2 godine. Pacijenti koji su primali risperidon su imali značajno duže vreme do relapsa u odnosu na pacijnte koji su primali haloperidol.

Manične epizode u bipolarnom paremećaju

Efikasnost monoterapije risperidonom u akutnoj terapiji manične epizode u bipolarnom poremećaju pokazana je tokom 3 dvostuko slepa placebom kontrolisana klinička ispitivanja gde je risperidon primenjivan u vidu monoterapije kod oko 820 pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip 1, na osnovu DSM IV kriterijuma. U sva tri ispitivanja risperidon od 1mg do 6mg/dan (početna doza 3mg u dva ispitivanja i 2mg u jednom ispitivanju), je bio značajno efikasniji u odnosu na placebo na osnovu unapred definisane primarne krajnje tačke-promene ukupnog Young Mania Ratin Scale (YMRS) u 3. nedelji, u odnosu na početne vrednosti. Sekundarni ishodi efikasnosti bili su generalno u skladu sa primarnim ishodom. Procenat pacijenata koji je imao $\geq$50 % smanjenja ukupnog Young Mania Ratin Scale (YMRS) u 3. nedelji u odnosu na početne vrednosti, bio je značajno veći od procenata pacijenata koji su primali placebo. Jedno od tri ispitivanja je uključivalo grupu na haloperidolu i 9-nedeljni dvostruko slepi period terapije održavanja. Efikasnost se održala tokom 9-nedeljne terapije održavanja. Promena u ukupnom Young Mania Ratin Scale (YMRS) u poređenju sa početnim vrednostima, pokazala je poboljšanje koje se održavalo i bilo je uporedivo između risperidona i haloperidola u 12. nedelji ispitivanja.
Efikasnost terapije risperidonom kao dodatak stabilizatorima raspoloženja u terapiji manićnih epizoda u bipolarnom poremećaju pokazana je u jednom od dva dvostruko slepa placebom kontrolisana klinička ispitivanja koja su trajala 3 nedelje, kod oko 300 pacijenata sa bipolarnim poremećajem na osnovu DSM IV kriterijuma. U prvom tronedeljnom ispitivanju, terapija risperidona 1mg do 6mg/dan sa početnom dozom 2mg/dan koji je primenjen zajedno sa litijumom ili valproatom je bila efikasnija od pojedinačnog dejstva litijuma ili valproata na osnovu prethodno određene primarne krajnje tačke ispitivanja - promene ukupnog Young Mania Ratin Scale (YMRS) u trećoj nedelji ispitivanja u odnosu na vrednost na početku ispitivanja. U drugom tronedeljnom ispitivanju risperidon od 1mg do 6mg/dan sa početnom dozom 2mg/dan koji je primenjen zajedno sa litijumom, valproatom ili karbamazepinom nije pokazao superiornost u odnosu na pojedinačno dejstvo litijuma, valproata ili karbamazepina u redukciji ukupnog Young Mania Ratin Scale (YMRS). Moguće objašnjenje neuspeha ovog ispitivanja je uticaj karbamazepina na klirens risperidona i 9-hidroksi risperidona, što je vodilo do subterapijskih nivoa risperidona i 9-hidroksi risperidona. Kada su podaci iz grupe koja je primala karbamazepin isključeni iz naknadne analize, terapija risperidonom primenjenim sa litijumom ili valproatom bila je superiornija u odnosu na pojedinačno dejstvo litijuma ili valproata, u redukciji ukupnog YMRS skora.

Perzistentna agresija kod demencije

Efikasnost terapije risperidonom u terapiji bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD), uključujući i poremećaje ponašanja kao što su agresivnost, psihoza, prekomerna aktivnost ili poremećaj afekta, pokazana je u tri dvostruko slepa placebo konrolisana ispitivanja kod 1150 starih pacijenata sa umerenom do teškom demencijom. U jednom ispitivanju primenjena je fiksna doza risperidona od 0,5 mg, 1 mg, 2 mg/dan. U druga dva ispitivanja primenjena je fleksibilna doza risperidona; u jednoj studiji pacijenti su dobijali risperidon u opsegu doza od 0,5 mg do 4 mg/dan, a drugoj studiji od 0,5 mg do 2 mg/dan. Risperidon je pokazao statistički značajnu i klinički važnu efikasnost u terapiji agresivnosti, i manje konzistentnu efikasnost u terapiji agitacije i psihoze kod starih pacijenata sa demencijom (izmereno na BEHAVE-AD (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale) i CMAI (Cohen-Mansfield Agitetion Inventory) skalama. Terapijski efekat risperidona je bio nezavistan od MMSE skora (Mini-Mental State Examination) i posledično od težine demencije; od sedativnih svojstava risperidona; od prisustva ili odsustva psihoze; od tipa demencije, Alzheimerove, vaskularne ili mešane. (videti odeljak 4.4)

Pedijatrijska populacija

Poremećaji ponašanja

Efikasnost risperidona u kratkotrajnom lečenju poremećaja ponašanja pokazana je u dva dvostruko slepa placebom kontrolisana klinička ispitivanja kod 240 pacijenata starosti od 5 do 12 godina, sa dijagnozom poremećaja ponašanja dijagnostifikovanim u skladu sa kriterijumima DSM-IV i intelektualnim sposobnostima ispod prosečnih ili blagom do umerenom mentalnom retardacijom/poremećajem učenja. U dva ispitivanja, risperidon primenjen u dozi 0,02 do 0,06 mg/kg/dan, je bio superiorniji od placeba, procenjeno na osnovu promene N-CBRF (Nisoger-Child Behavior Rating Form) u šestoj nedelji u odnosu na početne vrednosti, što je bila unapred definisana primarna krajnja tačka ispitivanja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Rispolept, oralni rastvor je bioekvivalentan Rispolept film tabletama.
Risperidon se metaboliše do 9-hidroksi-risperidona, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon (videti odeljak *Biotransformacija i eliminacija*).

Resorpcija
Risperidon se kompletno resorbuje posle oralne primene, dostižući maksimalne koncentracije u plazmi u toku 1-2 sata. Apsolutna oralna raspoloživost risperidona je 70% (CV=25%). Relativana oralna raspoloživost risperidona iz tablete je 94% (CV=10%) u odnosu na rastvor. Hrana ne utiče na resorpciju, pa se Rispolept može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega. Ravnotežne koncentracije risperidona se postižu u toku jednog dana kod većine pacijenata. Stabilne ravnotežne koncentracije 9-hidroksi-risperidona se dostižu za 4-5 dana od doziranja.

Distribucija
Risperidon se brzo distribuira. Volumen distribucije je 1-2 L/kg. U plazmi, risperidon se vezuje za albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Vezivanje risperidona za proteine plazme iznosi 90%, a 9-hidroksi-risperidona 77%.

Biotransformacija i eliminacija
Risperidon se metaboliše preko CYP2D6 u 9-hidroksi-risperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksi-risperidon čine zajedno aktivnu antipsihotičnu frakciju. CYP2D6 je genetski polimorfan izoenzim. Ekstenzivni CYP2D6 metabolizatori brzo konvertuju risperidon u 9-hidroksi-risperidon, dok spori CYP2D6 metabolizeri konvertuju risperidon u 9-hidroksi-risperiond znatno sporije. Iako ekstenzivni metabolizeri imaju manje koncentracije risperidona i veće koncentracije 9-hidroksi-risperidona nego spori metabolizeri, farmakokinetika kombinacije risperidona i 9-hidroksi-risperidona (tj. aktivne antipsihotične frakcije) nakon jedne i ponovljenih doza su slične kod ekstenzivnih i sporih metabolizera CYP2D6.

Drugi metabolički put risperidona je N-dealkilacija. *In vitro* ispitivanja na humanim mikrozomima jetre, pokazala su da klinički relevantna koncentracija risperidona ne inhibira značajnije metabolizam lekova koji se odvija preko izozima citohroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. Sedam dana nakon primene, urinom se eliminiše oko 70%, a fecesom 14% od unete doze. U urinu, risperidon i 9-hidroksi-risperidon čine 35-45%, a preostali deo su neaktivni metaboliti. Nakon oralne primene kod psihotičnih pacijenata, poluvreme eliminacije risperidona je oko 3 stata. Poluvreme eliminacije 9-hidroksi-risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije je 24 sata.

Linearnost
Koncentracije risperidona u plazmi su proporcionalne unetoj dozi unutar terapijskog opsega doza.

Starije osobe, renalna i hepatična insuficijencija

Farmakokinetička studija posle primene pojedinačne doze oralnog risperidona, pokazala je kod starijih osoba u proseku 43% više koncentracije aktvne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi, 38% duže poluvreme eliminacije i smanjen klirens aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom za 30%. Kod odraslih sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega klirens aktivne frakcije je bio ~48% klirensa kod

mladih zdravih odraslih osoba. Kod odraslih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega klirens aktivne frakcije je bio ~31% klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba. Poluvreme eliminacije aktivne frakcije je bilo 16,7 h kod mladih odraslih osoba, 24,9 h kod odraslih sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (ili ~1,5 puta duže u odnosu na mlade odrasle osobe) i 28,8 sati kod onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (ili ~1,7 puta duže u odnosu na mlade odrasle osobe).

Koncentracije risperidona u plazmi bile su normalne kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, ali je srednja vrednost slobodne frakcije risperidona u plazmi bila uvećana za 37,1%

Klirens i poluvreme eliminacije risperidona i aktivne frakcije kod odraslih sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre nakon oralne primene, nisu bili značajno drugačiji u odnosu na iste parametare kod mladih zdravih odraslih osoba.

Pedijatrijski pacijenti
Farmakokinetika risperidona, 9-hidroksi-risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije kod dece je slična kao i kod odraslih.

Pol, rasa, pušenje
Pol, rasa i pušenje ne utiču na farmakokinetiku risperidona ni na aktivnu antipsihotičku frakciju.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U (sub)hroničnim ispitivanjima toksičnosti, u kojima je doziranje započeto na polno nezrelim pacovima i psima, dozno-zavisni efekat je zapažen na muškim i ženskim polnim organima i mlečnim žlezdama. Ovi efekti su dovedeni u vezu sa povećanim nivoom prolaktina u serumu, kao posledice supresivnog delovanja risperidona na dopaminske D2-receptore. Dodatno, ispitivanja sa kulturama tkiva ukazuju da je ćelijski rast tumora dojke kod ljudi možda stimulisan prolaktinom. Risperidon nije bio teratogen kod pacova i kunića. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na pacovima primećena su neželjena dejstva u vidu izmene ponašanja pri parenju kod roditelja, zatim uticaj na telesnu masu na rođenju i na preživljavanje potomka. Kod pacova, intrauterina izloženost risperidonu je bila udružena sa kognitivnim deficitima u odraslom dobu. Drugi dopaminski antagonisti, primenjeni kod gravidnih ženki izazvali su negativne efekte na učenje i motorni razvoj kod potomka.
U ispitivanjima toksičnosti na mladim pacovima tretiranih oralnim risperidonom, primećen je povećan mortalitet mladunčadi i kašnjenje fizičkog razvoja. U 40-nedeljnom ispitivanju sa mladim psima tretiranim oralnim risperidonom, kasnilo je seksualno sazrevanje. Na osnovu PIK, na rast dugih kostiju kod pasa nije uticala doza 3,6 puta veća od maksimalne humane oralne doze kod adolescenata (1,5 mg/dan); dok su efekti na dugim kostima i na seksualno sazrevanje uočeni pri dozama 15 puta većim od maksimalne humane oralne doze kod adolescenata.

Risperidon nije bio genotoksičan u bateriji testova genotoksičnosti. U studijama karcinogenosti sa oralno primenjenim risperidonom na miševima i pacovima, uočena je povećana incidenca adenoma pituitarne žlezde (miš), adenoma endokrinog pankreasa (pacov), i adenoma mlečnih žlezda (kod obe vrste). Ovi tumori mogu biti povezani sa produženim dopaminskim D2 antagonizmom i hiperprolaktinemijom. Nije poznat značaj ovih nalaza na humanu populaciju. *In vitro* i *in vivo*, animalni modeli pokazuju da visoke doze risperidona mogu izazvati produženje QT intervala, što je teoretski povezano sa povećanim rizikom od nastanka aritmije *tosade de pointes* kod pacijenata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

vinska kiselina (E334);
benzojeva kiselina (E210);
natrijum-hidroksid;

voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilan sa gotovo svim vrstama čaja, uključujući i crni čaj.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 3 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 3 meseca.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Ne upotrebljavati nakon isteka roka upotrebe naznačenog na kartonu ili boci. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan u mesecu.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je boca od tamnog stakla sa sigurnosnim zatvaračem za decu od polipropilena. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca sa 100 mL oralnog rastvora, graduisana pipeta koja služi za doziranje i Uputstvo za lek.

Pipeta je graduisana u miligramima i mililitrima, sa minimalnom graduisanom zapreminom od 0.25 mL (što odgovara 0.25 mg oralnog rastvora) i maksimalnom graduisanom zapreminom od 3 mL (što odgovara 3 mg oralnog rastvora). Na pipeti su odštampane graduisane oznake na svakih 0.25 mL do 3 mL.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD Beograd - Novi Beograd, Omladinskih brigada 88B

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03998-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.04.2002.
Datum poslednje obnove dozvole: 01.08.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.