

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

□TOREND0 1 mg filmom obložena tableta

□TOREND0 2 mg filmom obložena tableta

□TOREND0 3 mg filmom obložena tableta

□TOREND0 4 mg filmom obložena tableta

risperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg, 2 mg, 3 mg ili 4 mg risperidona.

Pomoćna supstanca:

	filmom obložene tablete od 1 mg	filmom obložene tablete od 2 mg	filmom obložene tablete od 3 mg	filmom obložene tablete od 4 mg
laktoza	110,6 mg	109,9 mg	109,2 mg	108,4 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete od 1 mg: bijele, ovalne, izbočene, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

Filmom obložene tablete od 2 mg: narančaste, ovalne, izbočene, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

Filmom obložene tablete od 3 mg: žute, ovalne, izbočene, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

Filmom obložene tablete od 4 mg: zelene, ovalne, izbočene, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Torendo se upotrebljava za liječenje shizofrenije.

Lijek Torendo upotrebljava se za liječenje umjerenih do jakih maničnih epizoda, povezanih s bipolarnim poremećajima.

Lijek Torendo upotrebljava se za kratkotrajno liječenje (do 6 sedmica) dugotrajne agresije kod bolesnika s umjerenom do jakom Alzheimerovom demencijom, koji ne reaguju na nefarmakološke postupke i kod kojih postoji rizik za samoozljeđivanje ili ozljeđivanje drugih.

Lijek Torendo se upotrebljava za kratkotrajno (do 6 sedmica) simptomatsko liječenje dugotrajne agresije kod poremećaja ponašanja kod djece u dobi od najmanje 5 godina i kod adolescenata s ispodprosječnim intelektualnim sposobnostima ili kod psihički manje razvijenih adolescenata, dijagnosticirano prema kriterijima DSM-IV, kod kojih agresivno ili drugo destruktivno ponašanje zahtijeva farmakološko liječenje. Farmakološko liječenje mora biti dio cjelovitog programa koji uključuje i psihosocijalne, te obrazovne mjere. Preporučeno je da risperidon propisuje specijalist neuropedijatar, pedopsihijatar ili ljekar koji je dobro upoznat s liječenjem poremećaja ponašanja u djece i adolescenata.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Shizofrenija

Odrasli

Lijek Torendo može se davati jedanput ili dvaput na dan.

Odobreno
ALMBIH
13.5.2024.

Bolesnici trebaju početi liječenje s 2 mg risperidona na dan. Dozu možemo drugi dan povećati na 4 mg. Doza može ostati nepromijenjena ili je po potrebi prilagođavamo pojedinom bolesniku. Uobičajena optimalna doza je 4 do 6 mg na dan. Kod nekih bolesnika je titracijska faza (postepeno prilagođavanje doze) sporija i njima je dovoljna manja početna doza i manja doza održavanja.

Doze veće od 10 mg na dan nisu bile djelotvornije od manjih doza. Veće doze mogu uzrokovati ekstrapiramidne nuspojave. Budući da neškodljivost doza većih od 16 mg na dan nije bila provjerena, veće doze ne preporučujemo.

Stariji bolesnici

Preporučena početna doza je 0,5 mg dvaput na dan. Možemo je povećavati individualno po 0,5 mg dvaput na dan, do doze od 1 do 2 mg dvaput na dan.

Odrasli i adolescenti

Zbog manjka podataka o djelotvornosti, upotreba risperidona kod djece sa shizofrenijom, mlađih od 18 godina, nije preporučljiva.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja

Odrasli

Lijek Torendo daje se jedanput na dan, početna doza je 2 mg risperidona. Ako je klinički potrebno, dozu možemo prilagođavati, ali u intervalu koji nije manji od 24 sata. Dozu povećavamo po 1 mg na dan. Risperidon se može davati u dozama od 1 do 6 mg na dan. Za svakog bolesnika se doza prilagođava, kako bi se dostigao njegov optimalan stepen djelotvornosti i prikladnosti. Kod bolesnika s bipolarnim poremećajem, doze veće od 6 mg na dan nisu bile provjerene.

Kao kod svih simptomatskih liječenja, smisao nastavljanja liječenja lijekom Torendom treba redovito pratiti i utemeljiti.

Stariji bolesnici

Preporučena početna doza je 0,5 mg dvaput na dan. Možemo je individualno povećavati po 0,5 mg dvaput na dan, do doze od 1 do 2 mg dvaput na dan. Budući da su klinička iskustva s liječenjem starijih bolesnika ograničena, potreban je oprez.

Djeca i adolescenti

Zbog manjka podataka o djelotvornosti, primjena risperidona kod djece s bipolarnom manijom, mlađim od 18 godina, nije preporučljiva.

Dugotrajna agresija kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom

Preporučena početna doza je 0,25 mg dvaput na dan. Dozu možemo individualno povećavati po 0,25 mg dvaput na dan, ali ne češće nego svaki drugi dan. Optimalna doza za većinu bolesnika je 0,5 mg dvaput na dan. Pojedini bolesnici mogu trebati doze do 1 mg dvaput na dan.

Kod dugotrajno agresivnih bolesnika s Alzheimerovom demencijom, lijek Torendo ne smije se upotrebljavati više od 6 sedmica. Za vrijeme liječenja treba bolesnike često i redovito pratiti te ocjenjivati korist nastavljanja liječenja.

Poremećaji ponašanja

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 18 godina

Kod osoba s tjelesnom masom ≥ 50 kg, preporučena početna doza je 0,5 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, dozu individualno prilagođavamo po 0,5 mg na dan, ne češće nego svaki drugi dan. Kod većine bolesnika preporučena doza jest 1 mg na dan. Kod nekih bolesnika može biti djelotvorna doza već od 0,5 mg na dan, a kod drugih će možda biti potrebna doza 1,5 mg na dan.

Kod osoba s tjelesnom masom < 50 kg preporučena početna doza je 0,25 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, dozu individualno prilagođavamo po 0,25 mg na dan, ne češće nego svaki drugi dan. Kod većine bolesnika preporučena doza je 0,5 mg na dan. Kod nekih bolesnika može biti djelotvorna doza već od 0,25 mg na dan, a kod drugih će možda biti potrebna doza 0,75 mg na dan.

Kao kod svih simptomatskih liječenja, smisao nastavljanja liječenja lijekom Torendom treba redovito pratiti i utemeljiti.

Budući da s liječenjem poremećaja ponašanja kod djece mlađe od 5 godina nema dovoljno iskustva, upotreba lijeka Torenda nije preporučljiva.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne i jetrene funkcije

Kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije smanjuje se sposobnost izlučivanja aktivne antipsihotične frakcije u usporedbi s odraslima s normalnom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre povećava se plazmatska koncentracija slobodne frakcije risperidona.

Kod bolesnika s oštećenjem bubrežne i jetrene funkcije, početna doza i doza održavanja, bez obzira na indikaciju, trebaju biti smanjene na polovinu, a titriranje doze treba biti usporeno.

Moramo biti oprezni kod upotrebe lijeka Torenda u toj skupini bolesnika.

Način primjene

Lijek Torendo namijenjen je za peroralnu primjenu. Hrana ne utiče na njegovu apsorpciju.

Preporučuje se postepeno ukidanje. Nakon naglog ukidanja velikih doza antipsihotika, veoma rijetko su izvještavali o akutnim apstinencijskim simptomima, uključujući mučninu, povraćanje, znojenje i nesanicu (pogledajte poglavlje 4.8). Ponovno se mogu pojaviti psihotični simptomi. Također su izvještavali o poremećajima kretanja (kao što su akatizija, distonija i diskinezija).

Prelaz s drugih antipsihotika

Kad je medicinski utemeljeno, lijek Torendo uvodimo uz istovremeno smanjivanje doze prethodnog antipsihotičnog lijeka. Kad prelazimo s depo antipsihotika, ako je to medicinski utemeljeno, liječenje Torendom počnemo kad je vrijeme za sljedeću injekciju. Povremeno moramo provjeravati treba li nastavljati postojeće liječenje antiparkinsonicima.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na lijekovitu aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Stariji bolesnici s demencijom

Povećana smrtnost kod starijih osoba s demencijom

Kod starijih bolesnika s demencijom koji se liječe atipičnim antipsihoticima, u metaanalizi 17 kontroliranih ispitivanja atipičnim antipsihotičnim lijekovima, uključujući risperidon, ustanovili su povećan mortalitet u usporedbi s placebom. U kliničkim ispitivanjima kontroliranim placebom, smrtnost je bila 4-postotna kod bolesnika liječenih peroralnim oblikom risperidona, u poređenju s 3,1-postotnom u skupini koja je uzimala placebo. Omjer vjerovatnosti (95-postotni interval pouzdanosti) bio je 1,21 (0,7;2,1). Prosječna dob (raspon) umrlih bolesnika bila je 86 godina (raspon 67 - 100 godina).

Podaci iz dva opsežna opservacijska ispitivanja pokazuju da stariji ljudi s demencijom koji su liječeni uobičajenim antipsihoticima imaju malo povećan rizik od smrti u usporedbi s onima koji nisu liječeni. Nema dovoljno podataka koji bi jasno odredili tačnu veličinu rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat. Nije jasno u kojoj mjeri nalazi povećane smrtnosti u opservacijskim ispitivanjima mogu biti pripisani antipsihotičkom lijeku u odnosu na neku(e) karakteristiku(e) bolesnika.

Istovremena primjena s furosemidom

U kliničkim ispitivanjima kontroliranim placebom na starijim bolesnicima s demencijom ustanovili su povećanu smrtnost kod bolesnika koji su istovremeno uzimali furosemid i risperidon (7,3-postotni, prosječna starost 89 godina, raspon 75 - 97 godina), u poređenju s bolesnicima koji su uzimali samo risperidon (3,1-postotni, prosječna starost 84 godine, raspon 70 - 96 godina) ili samo furosemid (4,1-postotni, prosječna starost 80 godina, interval 67 - 90 godina). Povećani mortalitet ustanovili su u dva od četiri klinička ispitivanja. Kod istovremene upotrebe drugih diuretika (uglavnom tiazidnih diuretika u malim dozama) nije bilo sličnih rezultata.

Nisu opazili nikakav patofiziološki mehanizam niti uzorak o uzrocima smrtnosti. Uprkos tome, prije odluke o istovremenoj primjeni ove kombinacije ili istovremenog liječenja drugim jakim diureticima treba odvagati dobrobit i rizik liječenja. Kod istovremene upotrebe risperidona i drugih diuretika nisu opazili povećanu smrtnost. Budući da je, bez obzira na način liječenja, dehidracija opšti faktor rizika za mortalitet, moramo je izbjegavati kod liječenja starijih bolesnika s demencijom.

Cerebrovaskularne nuspojave

U randomiziranim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima s nekim atipičnim antipsihoticima zabilježen je približno 3 puta povećan rizik za cerebrovaskularne nuspojave kod populacije s demencijom.

Podaci iz šest placebo kontroliranih studija kod većinom starijih bolesnika (više od 65 godina) s demencijom, pokazali su da je do cerebrovaskularnih nuspojava (ozbiljne i manje ozbiljne, zajedno) došlo kod 3,3 % (33/1009) bolesnika, liječenih risperidonom i kod 1,2 % (6/712) bolesnika, liječenih placebo. Odnos vjerovatnosti (95%-tni interval pouzdanosti) bio je 2,96 (1,34;7,50). Mehanizam ovog povećanja nije poznat. Povećani rizik ne može se isključiti kod upotrebe drugih antipsihotika ili kod drugih populacija bolesnika. Risperidon treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s rizikom od moždanog udara.

Budući da je u komparaciji s bolesnicima s Alzheimerovom demencijom, rizik za cerebrovaskularne nuspojave bio znatno veći kod bolesnika s miješanom ili vaskularnom demencijom, bolesnike s drugim vrstama demencije (osim Alzheimerove) ne smijemo liječiti risperidonom.

Preporučljivo je da liječnici kod starijih bolesnika s demencijom odvagnu očekivanu korist i rizik liječenja Torendom, pri čemu moraju kod svakog bolesnika posebno uzeti u obzir faktore rizika za moždanu kap. Bolesnike/skrbnike treba upozoriti da odmah obavijeste o znakovima i simptomima cerebrovaskularnih nuspojava, kao što su nagla slabost ili ukočenost lica, ruku ili nogu i teškoće s govorom ili vidom. Smjesta treba ocijeniti sve mogućnosti liječenja, uključujući ukinuće risperidona.

Lijek Torendo se upotrebljava za kratkotrajno liječenje dugotrajne agresije kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom, kod kojih su nefarmakološki postupci djelomično uspješni ili neuspješni i kod kojih postoji rizik za samoozljeđivanje ili ozljeđivanje drugih.

Bolesnike treba redovito ocjenjivati, također nakon nastavljanja liječenja.

Ortostatska hipotenzija

Zbog inhibitornog djelovanja risperidona na alfa-receptore može se pojaviti (ortostatska) hipotenzija, naročito na početku liječenja. Kod istovremenog uzimanja risperidona i antihipertenziva opazili su, u periodu nakon izlaska lijeka na tržište, klinički značajnu hipotenziju. Kod bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolesti (npr. sa srčanim popuštanjem, srčanim infarktom, poremećajim provođenja, dehidracijom, hipovolemijom ili cerebrovaskularnom bolesti) risperidon treba primjenjivati oprezno i dozu postupno titrirati, kao što je preporučeno (pogledajte poglavlje 4.2). Ako se pojavi hipotenzija, potrebno je razmisliti o smanjivanju doze.

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Pojave leukopenije, neutropenije i agranulocitoze bile su prijavljene uz antipsihotičke lijekove, uključujući risperidon. Tokom postmarketinškog praćenja, agranulocitoza je prijavljena vrlo rijetko (< 1/10.000 bolesnika).

Bolesnike s klinički značajno niskim brojem bijelih krvnih stanica (WBC) u anamnezi ili leukopenijom/neutropenijom izazvanom lijekovima, potrebno je nadzirati tokom prvih nekoliko mjeseci liječenja risperidonom, a prekid terapije istim treba razmotriti kod prvih znakova klinički značajnog pada bijelih krvnih stanica, u odsustvu drugih uzročnih faktora.

Bolesnike s klinički signifikantnom neutropenijom treba brižno nadzirati zbog eventualne vrućice ili drugih simptoma infekcije te promptno liječiti ukoliko se pojave takvi simptomi ili znakovi. Bolesnicima s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila < 1 X 10⁹/L) treba prekinuti terapiju risperidonom te pratiti bijele krvne stanice do oporavka.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi (TD/EPS)

Lijekove s antagonističkim djelovanjem na dopaminske receptore povezali su s nastankom tardivne diskinezije, za koju su značajni nehotični ritmični pokreti, prije svega jezika i/ili lica. Pojava ekstrapiramidnih simptoma je faktor rizika za nastanak tardivne diskinezije. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja sa svim antipsihotičnim lijekovima.

Obavezan je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju i psihostimulanse (npr. metilfenidat) i risperidon, jer bi se ekstrapiramidni simptomi mogli pojaviti prilikom prilagođavanja jednog ili oba lijeka. Preporučuje se postepeno povlačenje stimulativnog liječenja (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju oba psihostimulansa (npr. metilfenidat) i risperidon, jer bi se ekstrapiramidni simptomi mogli pojaviti prilikom prilagođavanja jednog ili oba lijeka. Preporučuje se postepeno povlačenje stimulativnog liječenja (vidjeti odjeljak 4.5).

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Kod upotrebe antipsihotika izvještavali su također o pojavi neuroleptičkog malignog sindroma s hipertermijom, rigidnošću mišića, autonomnom nestabilnosti, poremećenom svijesti i povećanom koncentracijom serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni znakovi uključuju mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajivanje bubrega. U tom slučaju prestanemo upotrebljavati sve antipsihotične lijekove, također i lijek Torendo.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti ili s demencijom s Lewyjevim tjelešcima treba kod propisivanja antipsihotika, uključujući lijek Torendo, odvagati očekivanu korist i rizik liječenja jer se Parkinsonova bolest uz uzimanje risperidona može pogoršati. Rizik za pojavu neuroleptičkog malignog sindroma i povećane osjetljivosti na antipsihotične lijekove je kod obje skupine veći. Takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Povećana osjetljivost na antipsihotične lijekove se pored ekstrapiramidnih znakova očituje kao smušenost, otupjelost, nesigurnost kod hoda s čestim padovima.

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Tokom liječenja risperidonom prijavljene su hiperglikemija, dijabetes i pogoršanje već postojećeg dijabetesa. U nekim slučajevima je prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine, koje može biti predisponirajući faktor. Vrlo rijetko je prijavljena povezanost s ketoacidozom te rijetko s dijabetičkom komom.

Kod bolesnika sa šećernom bolesti i bolesnika s faktorima rizika za razvoj šećerne bolesti preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje. Bolesnike liječene bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući risperidon, treba nadzirati zbog mogućih simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolešću treba redovito nadzirati zbog mogućeg pogoršanja nalaza glukoze.

Porast tjelesne težine

Kod primjene risperidona prijavljen je značajan porast tjelesne težine. Potrebno je redovito pratiti tjelesnu težinu.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je česta nuspojava kod liječenja risperidonom. Preporučuje se evaluacija plazmatske razine prolaktina kod bolesnika s nuspojavama potencijalno povezanih s prolaktinom (npr. ginekomastija, menstrualni poremećaji, anovulacija, poremećaj plodnosti, smanjeni libido, erektilna disfunkcija i galaktoreja).

Na temelju studija tkivnih kultura zaključuju da prolaktin može poticati rast stanica u čovječjim tumorima dojke. Uprkos tome da u kliničkim i epidemiološkim studijama još nisu dokazali jasnu vezu između tumora dojke i uzimanja antipsihotika, u bolesnika s faktorima rizika u istoriji bolesti potreban je oprez. Kod bolesnika s hiperprolaktinemijom i bolesnika s vjerovlatnim, o prolaktinu ovisnim tumorima, potreban je oprez kod primjene lijeka Torenda.

Produženje QT-interval

U periodu nakon izlaska lijeka na tržište, rijetko su izvještavali o produženju QT-interval. Kao kod drugih antipsihotika i kod risperidona je potreban oprez, ako se propisuje bolesnicima s poznatom kardiovaskularnom bolesti, bolesnicima s urođenim sindromom produženog QT-interval, bradikardijom ili neravnotežom elektrolita (hipokalijemijom, hipomagnezijemijom), što može povećati rizik za aritmički učinak i u kombinaciji s lijekovima koji produžuju QT-interval.

Epileptički napadaji

Opze je potreban kod primjene lijeka Torenda kod bolesnika koji su u prošlosti već imali epileptičke napade (grčeve) ili druga stanja koja mogu sniziti prag podražljivosti za epileptičke napadaje.

Prijapizam

Zbog inhibitornog djelovanja risperidona na alfa-receptore može se pojaviti priapizam.

Reguliranje tjelesne temperature

Antipsihoticima pripisuju da u tijelu ometaju centar za sposobnost snižavanja tjelesne temperature. Potreban je poseban opze kad se lijek Torendo propisuje bolesnicima sa stanjima koja mogu doprinijeti povišenju tjelesne temperature, npr. intenzivno tjelesno vježbanje, izloženost jakoj toplini, istovremeno liječenje antikolinergičkim lijekovima ili dehidracija.

Antiemetički učinak

U nekliničkim ispitivanjima s risperidonom primijećen je antiemetički učinak. Ovaj učinak, ako se pojavi kod ljudi, može maskirati znakove i simptome predoziranja nekim lijekovima ili stanja kao što su opstrukcija crijeva, Reyev sindrom i tumor mozga.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega pokazuju manju sposobnost eliminacije aktivne antipsihotičke frakcije u odnosu na odrasle s normalnom bubrežnom funkcijom. Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre imaju povećane koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Venski tromboembolizam

Kod primjene antipsihotičnih lijekova izvještavali su o venskom tromboembolizmu (VTE-venous thrombolism). Budući da su kod bolesnika liječenih antipsihoticima često prisutni stečeni faktori rizika za VTE, prije i tokom liječenja lijekom Toremom treba ustanoviti sve moguće faktore rizika za VTE i uvesti odgovarajuće preventivne postupke.

Intraoperativni sindrom mlohavie šarenice

Intraoperativni sindrom mlohavie šarenice (IFIS) opažen je tokom operacije katarakte kod bolesnika liječenih lijekovima koji pokazuju učinak alfa1a-adrenergičkih antagonista, uključujući risperidon (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik od komplikacija na oku tokom i nakon operacije. Prije operacije kirurg oftamolog mora biti upoznat s trenutnom ili prošlom primjenom lijekova koji imaju učinak alfa1a-adrenergičkih antagonista. Potencijalna korist prekida liječenja blokadom alfa1 prije operacije katarakte nije utvrđena te se mora odvagati u odnosu na rizik zbog prekida antipsihotičkog liječenja.

Djeca i adolescenti

Prije propisivanja risperidona djeci i adolescentima s poremećajima ponašanja, potrebno je evaluirati fizičke i socijalne uzroke agresivnog ponašanja, npr. bol ili neadekvatne zahtjeve okoline.

Zbog mogućih posljedica na sposobnost učenja, kod te populacije treba brižno pratiti sedativni učinak risperidona. Uticaj sedacije na koncentraciju može se kod djece i adolescenata smanjiti promjenom vremena kad se daje risperidon.

Risperidon je uticao na povećanje prosječne mase i indeksa tjelesne mase (ITM). Preporučuju se mjerenja početne vrijednosti tjelesne težine prije liječenja te zatim redovito praćenje tjelesne težine.

U dugoročnoj otvorenoj proširenoj studiji, razlike u visini unutar očekivanih normi bile su u skladu s dobi djeteta i adolescenata. Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i rast nije bio dovoljno istražen.

Zbog mogućeg uticaja produžene prolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje djece i adolescenata potrebno je redovito kliničko provjeravanje endokrinološkog statusa, uključujući mjerenja visine i mase te praćenje spolnog sazrijevanja, menstrualnog ciklusa i mogućih drugih učinaka povezanih s prolaktinom.

Rezultati malog postmarketinškog opservacijskog ispitivanja pokazuju da su ispitanici u dobi od 8 - 16 godina koji su bili izloženi risperidonu, za približno 3,0 do 4,8 cm viši od onih koji su primali druge atipične antipsihotičke lijekove. Ovo ispitivanje nije bilo adekvatno za donošenje zaključka ima li izloženost risperidonu neki uticaj na konačnu visinu odraslog ispitanika ili do takvog rezultata dolazi zbog direktnog uticaja risperidona na rast kostiju, dolazi li do uticaja same osnovne bolesti na rast kostiju ili je rezultat bolje kontrole osnovne bolesti što dovodi do povećanja linearnog rasta.

Tokom liječenja risperidonom također je potrebno redovito provjeravanje ekstrapiramidnih i ostalih poremećaja kretanja.

Posebne upute za doziranje lijeka djeci i adolescentima nalaze se u poglavlju 4.2.

Filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s farmakodinamikom

Lijekovi za koje se zna da produžuju QT-interval

Isto kao kod drugih antipsihotika, oprez je potreban i kod propisivanja lijekova koji produžuju QT-interval, a to su npr. antiaritmici (kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), triciklički antidepresivi (amitriptilin), tetraciklički antidepresivi (maprotilin), neki antihistaminici, drugi antipsihotici, neki lijekovi za liječenje malarije (kinin i meflokin) i lijekovi koji uzrokuju poremećaje u ravnoteži elektrolita (hipokalemiju, hipomagneziju), bradikardiju te lijekovi koji inhibiraju metabolizam risperidona u jetri. Taj popis je indikativan i ne sadrži sve lijekove.

Lijekovi koji djeluju na centralni nervni sistem i alkohol

Zbog povećanog rizika za pojavu sedacije, risperidon treba oprezno primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na centralni nervni sistem, uključujući alkohol, opioide, antihistaminike i benzodiazepine.

Levodopa i dopaminski agonisti

Lijek Torento može inhibirati učinak levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako je potrebna ta kombinacija, osobito u zadnjem stadiju Parkinsonove bolesti, potrebno je propisati najmanju djelotvornu dozu svakog lijeka.

Lijekovi s hipotenzivnim učinkom

Klinički značajnu hipotenziju opazili su kod istovremenog uzimanja risperidona i antihipertenziva, u periodu nakon izlaska lijeka na tržište.

Paliperidon

Istovremena primjena oralnog risperidona i paliperidona se ne preporučuje jer je paliperidon aktivni metabolit risperidona te njihova kombinacija može rezultirati dodatnom izloženosti aktivnoj frakciji risperidona s antipsihotičkim djelovanjem

Psihostimulansi

Kombinirana upotreba psihostimulansa (npr. metilfenidata) s risperidonom može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma nakon promjene jednog ili oba tretmana (vidjeti dio 4.4).

Interakcije povezane s farmakokinetikom

Hrana ne utiče na apsorpciju risperidona.

Risperidon se većinom metabolizira preko CYP2D6 i u manjoj mjeri preko CYP3A4. Risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksiperidon su supstrati P-glikoproteina (P-gp). Supstance koje mijenjaju aktivnost CYP2D6 i supstance koje snažno inhibiraju ili induciraju CYP3A4 i/ili aktivnost P-gp, mogu uticati na farmakokinetiku aktivne antipsihotičke frakcije risperidona.

Snažni inhibitori CYP2D6

Istovremeno davanje risperidona i jakog inhibitora CYP2D6 može povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali manje nego koncentraciju aktivne antipsihotičke frakcije. Veće doze jakog inhibitora CYP2D6 mogu povisiti koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona (npr. paroksetin, vidjeti niže). Može se očekivati da drugi CYP2D6 inhibitori, kao što je kinidin, mogu uticati sličnim putem na plazmatske koncentracije risperidona. Kad se istovremeno uvodi ili prekida liječenje paroksetinom, kinidinom ili drugim snažnim inhibitorom CYP2D6, osobito u visokim dozama, ljekar treba ponovno procijeniti doziranje risperidona.

Inhibitori CYP3A4 i/ili P-gp

Istovremena primjena risperidona i jakog CYP3A4 i/ili P-gp inhibitora može bitno povisiti plazmatske koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona. Kad se istovremeno uvodi ili ukida davanje itrakonazola ili drugog jakog inhibitora CYP3A4 i/ili P-gp, ljekar treba ponovno procijeniti doziranje risperidona.

Induktori CYP3A4 i/ili P-gp

Istovremena primjena risperidona i jakih induktora CYP3A4 i/ili P-gp može smanjiti plazmatske koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona. Kad se uvodi ili prekida istovremena primjena karbamazepina ili drugih jakih CYP3A4 i/ili P-gp induktora, ljekar treba ponovno procijeniti doziranje risperidona. Induktori CYP3A4 djeluju na način koji je ovisan o vremenu i za postizanje najvećeg učinka može biti potrebno najmanje 2 sedmice nakon uvođenja. Obrnuto, nakon prekida primjene, za pad indukcije CYP3A4 može biti potrebno najmanje 2 sedmice.

Lijekovi koji se opsežno vežu na proteine

Kad se risperidon uzima zajedno s lijekovima koji se opsežno vežu na bjelančevine, ne postoji klinički značajno premještanje niti jednog lijeka iz plazmatskih bjelančevina.

Kad se primjenjuje istovremeno liječenje, potrebno je uzeti u obzir odgovarajuću karakteristiku kao informaciju za rutu metabolizma i moguću potrebu prilagođavanja doziranja.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo na odraslima. Nije poznata relevantnost rezultata iz tih ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika.

Kod djece i adolescenata primjena lijeka Torenda zajedno sa psihostimulansima (npr. s metilfenidatom) nije uticala na farmakokinetiku i djelotvornost lijeka Torenda.

Primjeri

Primjeri lijekova koji mogu potencijalno stupiti u interakciju i onih kod kojih nije uočeno da stupaju u interakciju s risperidonom navedeni su niže.

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku risperidona

Antibakterijski lijekovi:

- Eritromicin, umjereni inhibitor CYP3A4 i P-gp inhibitor ne mijenja farmakokinetiku risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije.
- Rifampicin, jaki induktor CYP3A4 i P-gp induktor smanjuje plazmatske koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije.

Antikolinesteraze:

- Donepezil i galantamin, oba supstrati CYP2D6 i CYP3A4, ne pokazuju klinički značajan učinak na farmakokinetiku risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije.

Antiepileptici:

- Karbamazepin, jaki induktor CYP3A4 i P-gp induktor smanjuje plazmatske koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona. Slični učinci mogli bi biti zabilježeni npr. s fenitoinom i fenobarbitalom koji također induciraju CYP 3A4 jetreni enzim, kao i P-glikoprotein.
- Topiramat skromno smanjuje bioraspoloživost risperidona, ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom. Stoga nije vjerojatno da bi ova interakcija bila klinički značajna.

Antifungalni lijekovi:

- Itrakonazol, jaki inhibitor CYP3A4 i P-gp, kod doziranja od 200 mg/dnevno povećava plazmatske koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom za približno 70%, uz doze risperidona od 2 do 8 mg/dan.
- Ketokonazol, jaki inhibitor CYP3A4 i P-gp, kod doziranja od 200 mg/dan povećava plazmatske koncentracije risperidona i smanjuje plazmatske koncentracije 9-hidroksirisperidona.

Antipsihotici:

- Fenotiazini mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali ne i aktivnu frakciju s antipsihotičkim učinkom.

Antiviralni lijekovi:

- Inhibitori proteaze: zvanični podaci ispitivanja nisu dostupni; ipak, budući da je ritonavir jaki CYP3A4 inhibitor i slabi CYP3D6 inhibitor, ritonavir i inhibitori ritonavirom potaknutih proteaza potencijalno povišu koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom.

Beta-blokatori:

- Neki beta-blokatori mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona, međutim, ne i aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom.

Blokatori kalcijevih kanala:

- Verapamil, umjereni inhibitor CYP3A4 te inhibitor P-gp povećava plazmatske koncentracije risperidona i aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom.

Gastrointestinalni lijekovi:

- Antagonisti H₂- receptora: Cimetidin i ranitidin, oba slabi inhibitori CYP2D6 i CYP3A4, povećavaju bioraspoloživost risperidona, a bioraspoloživost aktivne antipsihotičke frakcije samo neznatno.

Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i triciklički antidepresivi:

- Fluoksetin, jaki CYP2D6 inhibitor, povećava plazmatsku koncentraciju risperidona, ali manje plazmatsku koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom.
- Paroksetin, jaki CYP2D6 inhibitor, povećava plazmatske koncentracije risperidona, ali kod doziranja sve do 20 mg/dan manje nego kod aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom. Međutim, veće doze paroksetina mogu podignuti koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom.
- Triciklički antidepresivi mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona ali ne i plazmatske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. Amitriptilin ne utiče na farmakokinetiku risperidona niti aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.
- Sertralin, slabi inhibitor CYP2D6 i fluvoksamin, slabi inhibitor CYP3A4, kod doza sve do 100 mg/dan nisu povezani s klinički značajnim promjenama u koncentracijama aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Međutim, doze više od 100 mg/dan setralina ili fluvoksamina mogu povišiti koncentracije aktivne antipsihotičke frakcije risperidona.

Utjecaj risperidona na farmakokinetiku drugih lijekova

Antiepileptici:

- Risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku valproata ili topiramata.

Antipsihotici:

- Aripiprazol, supstrat CYP2D6 i CYP3A4: Tablete ili injekcije risperidona ne utiče na farmakokinetiku zbira aripiprazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- Risperidon ne pokazuje klinički relevantan učinak na farmakokinetiku digoksina.

Litij:

- Risperidon ne pokazuje klinički relevantan učinak na farmakokinetiku litija.

Istovremena primjena risperidona i furosemda

- Pogledajte odjeljak 4.4 u vezi s povećanim mortalitetom kod starijih bolesnika s demencijom koji su istovremeno primali furosemid.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o neškodljivosti upotrebe risperidona tokom trudnoće kod žena. Iako u studijama na životinjama risperidon nije bio teratogen, pokazali su se ostali uticaji na sposobnost razmnožavanja (pogledajte poglavlje 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Kod novorođenčadi koja su za vrijeme trećeg tromjesečja bili izloženi antipsihoticima (uključujući lijek Torendo), postoji rizik nuspojava, uključujući ekstrapiramidne i/ili apstinencijske simptome, čija jakost i vrijeme trajanja mogu nakon porođaja biti različiti. Izvještavali su o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu i poremećajima hranjenja. Posljedično treba takvu novorođenčad brižno nadzirati.

Lijek Torendo neka se tokom trudnoće koristi samo kad njegova prednost prevagnjuje nad rizikom. Ako je tokom trudnoće potrebno ukidanje, ono ne smije biti naglo.

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da se risperidon i 9-hidroksirisperidon izlučuju u mlijeko. Bilo je dokazano da se u manjim količinama izlučuju u majčino mlijeko i kod čovjeka. Budući da podaci o nuspojavama u dojene djece nisu na raspolaganju, potrebno je odvojiti prednosti dojenja s obzirom na mogući rizik za dijete.

Plodnost

Kao i s drugim lijekovima koji antagoniziraju dopaminske D₂-receptore, risperidon povišuje razinu prolaktina. Hiperprolaktinemija može suprimirati hipotalamički GnRH, što rezultira smanjenom

sekrecijom gonadotropina iz hipofize. Ovo povratno može inhibirati reproduktivnu funkciju kod bolesnika ženskog i muškog spola zbog smanjene gonadalne steroidogeneze.

U nekliničkim ispitivanjima nisu primijećeni značajni učinci.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

☐ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti te se prilikom korištenja takvog lijeka zahtjeva oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama.

Lijek Torendo može zbog mogućeg blagog ili umjerenog uticaja na nervni sistem i vid (pogledajte poglavlje 4.8) uticati na sposobnost za vožnju i upravljanje mašinama. Bolesnicima zato treba savjetovati neka ne voze ili upravljaju mašinama, dok se ne ustanovi njihova osjetljivost na lijek.

4.8. Nuspojave

Nuspojave o kojima najčešće izvještavaju (učestalost $\geq 1/10$) su: parkinsonizam, sedacija/somnolencija, glavobolja i nesanica.

Nuspojave koje su se javile ovisno o dozi uključuju parkinsonizam i akatiziju.

Navedene su sve nuspojave koje su bile prijavljene iz kliničkih ispitivanja i iskustava u periodu nakon izlaska na tržište. Određivanje učestalosti: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); veoma rijetke ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

U razvrstavanju po učestalosti, nuspojave su navedene po padajućoj ozbiljnosti.

Organski sistem	Nuspojave					
	Učestalost					
	Veoma česte	Česte	Povremene	Rijetke	Veoma rijetke	Nepoznato
<i>Infekcijske i parazitarne bolesti</i>		upala pluća, bronhitis, infekcije gornjih dišnih putova, upala sinusa, infekcije urinarnog trakta, infekcije uha, gripa	infekcija dišnih putova, cistitis, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, lokalizirana infekcija, virusne infekcije, akarodermatitis	infekcije		
<i>Bolesti krvi i limfnog sistema</i>			neutropenija, smanjeni broj bijelih krvnih stanica, trombocitopenija, anemija, snižen hematokrit, povećani broj eozinofila	agranulocitoza ^c		
<i>Bolesti imunosnog sistema</i>			preosjetljivost	anafilaktička reakcija ^c		
<i>Bolesti endokrinog sistema</i>		povišen prolaktin u krvi ^a		poremećaji u izlučivanju antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		povećanje tjelesne mase, povećan apetit, smanjen apetit	dijabetes melitus ^b , povišena glukoza u krvi, polidipsija, smanjenje tjelesne mase, anoreksija, povišen holesterol u krvi	otrovanje vodom ^c , hipoglikemija, hiperinzulinemija ^c , povišeni trigliceridi u krvi	dijabetička ketoacidoza	

<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nesanica ^d	poremećaji spavanja, agitacija, depresija, tjeskoba	manija, stanje smušenosti, smanjeni libido, nervoza, noćna mora	katatonija, somnambulizam, poremećaj prehrane vezan za spavanje, afektivna otupjelost, anorgazmija		
<i>Bolesti živčanog sistema</i>	sedacija/somnolen-cija, parkinsonizam ^d , glavobolja	akatzizija ^d , distonija ^d , vrtoglavica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, nepostojanje odgovora na podražaje, gubitak svijesti, smanjeni stupanj svijesti, konvulzije ^d sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji ravnoteže, poremećaji u koordinaciji, položajna vrtoglavica, poremećaji koncentracije, dizartrija, dizgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptički maligni sindrom, cerebrovaskularni poremećaji, dijabetička koma, titubacija glave		
<i>Očne bolesti</i>		zamagljen vid, konjunktivitis	fotofobija, suho oko, povećano suzenje, hiperemija oka	glaukom, poremećaj pokretanja oka okretanje očima, krasta na rubu vjeđe, sindrom mlohave šarenice (intraoperativni) ^c		
<i>Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta</i>			vrtoglavica tinitus, bolovi u uhu			
<i>Srčane bolesti</i>		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljen QT-interval na elektrokardiogramu, bradikardija, nenormalni elektrokardiogram, palpitacije	sinusna aritmija		
<i>Krvožilne bolesti</i>		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenjenje	plućna embolija, venska tromboza		

<i>Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora</i>		dispneja, faringolaringe-alna bol, kašalj, epistaksa, kongestija nosne sluznice	aspiracijska upala pluća, plućna kongestija, kongestija dišnih putova, krkljanje piskanje, disfonija, respiratorni poremećaji	sindrom apneje u spavanju, hiperventilacija		
<i>Bolesti probavnih organa</i>		bolovi u trbuhu, nelagoda u trbuhu, povraćanje, mučnina, zatvor, proljev, dispepsija, suha usta, zubobolja	inkontinencija stolice, koprolit, gastroenteritis, disfagija, flatulencija	pankreatitis, blokada crijeva, natečen jezik, keilitis	ileus	
<i>Bolesti kože i potkožnog tkiva</i>		osip, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suha koža, diskoloracija kože, akne, seboreični dermatitis, bolesti kože, ulkusi na koži	kožna erupcija izazvana lijekom, prhut	Angioneurotski edem	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza
<i>Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		mišićni spazmi, mišićno-koštani bolovi, bolovi u leđima, artralgijska	povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u krvi, poremećaji u držanju tijela, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, slabost mišića, bol u vratu	rabdomioliza		
<i>Bolesti mokraćnih organa</i>		inkontinencija urina	polakizurija, retencija urina, dizurija			
<i>Poremećaji za vrijeme trudnoće, puerperija i perinatalnog razdoblja</i>				apstinencijski sindrom u novorođenčeta ^c		
<i>Poremećaji reprodukcije i dojki</i>			poremećaji erekcije, poremećaji ejakulacije, amenoreja, menstrualni poremećaj, ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bol u dojnama, nelagoda u dojnama, iscjedak iz rodnice	prijapizam ^c , zakašnjela menstruacija, nabreklost dojki, povećanje dojki, iscjedak iz dojki		
<i>Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije</i>		edem ^d , pireksija, bolovi u prsima, astenija, umor, bolovi	edem lica, zimica, povišena tjelesna temperatura, poremećaji u držanju tijela, žeđ, nelagoda u prsima,	hipotermija, snižena tjelesna temperatura, hladni udovi, apstinencijski sindrom, induracija ^c		

**Odobreno
ALMBIH
13.5.2024.**

			malaksalost, nenormalno osjećanje, nelagoda			
<i>Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda</i>			povećana koncentracija transaminaza, povišena gama- glutamilttransferaza , povišenje jetrenih enzima	žutica		
<i>Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije</i>		padovi	proceduralna bol			

^a Hiperprolaktinemija može u nekim slučajevima dovesti do ginekomastije, menstrualnih poremećaja, amenoreje, anovulacija galaktoreje, poremećaj plodnosti, smanjen libido, erektilna disfunkcija.^b U placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima dijabetes melitus je bio prijavljen kod 0,18 % bolesnika koji su liječeni risperidonom u odnosu na stopu od 0,11 % u skupini koja je primala placebo. Prosječna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja iznosila je 0,43 % za sve ispitanike liječene risperidonom.

^c Nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima risperidonom, međutim, opaženo je kod risperidona u postmarketinškom okruženju.

^d Mogu se pojaviti ekstrapiramidni poremećaji: parkinsonizam (povećano izlučivanje slina, mišićno-koštana ukrućenost, parkinsonizam, slinjenje, ukočenost tipa zupčanika, bradikinezija, hipokinezija, lice kao maska, mišićna napetost, akinezija, ukočen vrat, rigidnost mišića, parkinsonsko držanje i nenormalni glabelarni refleksi, parkinsonski tremor u mirovanju), akatizija (akatizija, uznemirenost, hiperkinezija i sindrom nemirnih nogu), tremor, diskinezija (diskinezija, trzanje mišića, koreoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija.

Distonija uključuje distoniju, hipertoniju, ukočen vrat, nenamjerne mišićne kontrakcije, mišićne kontrakcije, blefarospazam, kolutanje očima, paralizu jezika, grč lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus, spazam jezika i trizmus. Navedena je veća lista simptoma koji nisu nužno ekstrapiramidnog izvora. **Insomnija** uključuje: inicijalnu insomniju, srednju insomniju; **Konvulzije** uključuju: Grand mal konvulzije; **Menstrualni poremećaj** uključuje: nepravilnosti menstruacije, oligomenoreju; **Edem** uključuje: generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem.

Nuspojave zabilježene kod formulacija paliperidona

Budući da je paliperidon aktivni metabolit risperidona, profil nuspojava ovih supstanci (uključujući oblike za oralnu primjenu te oblike za primjenu u obliku injekcije) je međusobno povezan. Kao dodatak gore navedenim nuspojavama, sljedeće nuspojave su zabilježene kod primjene lijekova s paliperidonom te se mogu očekivati uz risperidon.

Srčani poremećaji: Sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Učinci kod cjelokupne skupine lijekova

Kao i kod ostalih antipsihotika, tokom primjene risperidona nakon izlaska na tržište veoma rijetko su izvještavali o slučajevima produživanja QT-intervalu. Ostali uticaji lijekova iz te skupine na srce, o kojima su izvještavali kod primjene antipsihotika koji produžuju QT-interval su ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, iznenadna smrt, srčani zastoj i torsades de pointes.

Venska tromboembolija

Kod primjene antipsihotičkih lijekova prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze (nepoznata učestalost).

Povećanje tjelesne mase

Združivanjem podataka iz placebo kontroliranih ispitivanja u trajanju od 6 - 8 sedmica, uspoređivali su postotke u odraslih osoba sa shizofrenijom koje su primale risperidon i placebo te su ispunjavali kriterij tjelesne mase, a to je ≥ 7 %-tno povećanje tjelesne mase te su ustanovili statistički signifikantno veću sklonost povećanju tjelesne mase kod risperidona (18 %) u usporedbi s placebo (9 %). Združivanjem podataka iz 3-sedmičnih placebo kontroliranih ispitivanja u odraslih bolesnika s akutnom manijom, sklonost povećanju tjelesne mase bila je za ≥ 7 % na kraju ispitivanja usporediva u skupinama koje su primale risperidon (2,5 %) i placebo (2,4 %) i nešto viša u aktivnoj kontrolnoj skupini (3,5 %).

U dugoročnim studijama kod djece i adolescenata s poremećajima ponašanja i drugim destruktivnim poremećajima, njihova tjelesna masa povećala se nakon 12 mjeseci liječenja prosječno za 7,3 kg.

Odobreno
ALMBIH
13.5.2024.

Očekivano povećanje tjelesne mase u normalne djece u dobi od 5 do 12 godina je 3 do 5 kg na godinu. Djevojčice od 12. do 16. godine još uvijek dobivaju 3 do 5 kg na godinu, dok dječaci dobivaju približno 5 kg na godinu.

Dodatne informacije za posebne skupine bolesnika

Nuspojave do kojih je češće nego u odraslih bolesnika dolazilo u starijih bolesnika s demencijom ili u djece i adolescenata, opisane su u nastavku.

Stariji bolesnici s demencijom

Kod starijih bolesnika s demencijom izvještavali u kliničkim ispitivanjima o prolaznom ishemičnom napadaju i cerebrovaskularnim događajima s 1,4-postotnom odnosno 1,5-postotnom učestalosti. Dodatno su se u starijih bolesnika s demencijom s ≥ 5 -postotnom učestalosti i s barem dvostruko većom učestalosti nego u ostale odrasle populacije pojavljivale infekcije urinarnog trakta, periferni edem, letargija i kašalj.

Djeca i adolescenti

U djece i adolescenata (od 5 do 17 godina) izvještavali su o sljedećim nuspojavama s ≥ 5 -postotnom učestalosti i barem dvaput češće nego u kliničkim ispitivanjima s odraslima: pospanost/sedacija, umor, glavobolja, povećani apetit, povraćanje, infekcija gornjih dišnih putova, začepljen nos, bolovi u trbuhu, vrtoglavica, povišena tjelesna temperatura, tremor, proljev, enureza.

Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i visinu nije odgovarajuće ispitan (vidjeti 4.4, pododjeljak "Pedijatrijska populacija").

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Općenito su znakovi i simptomi prevelikog doziranja, o kojima su izvještavali, posljedica povećanja poznatih farmakoloških učinaka risperidona. Radi se o pospanosti i sedaciji, tahikardiji, hipotenziji i ekstrapiramidnim znakovima. Podaci koji su na raspolaganju govore o velikom rasponu neškodljivosti risperidona. Kod prevelikog doziranja su opazili produljenje QT-intervala i konvulzije. O *torsades de pointes* su izvještavali u vezi s istovremenim uzimanjem prevelikih doza risperidona i paroksetina.

Ako je bolesnik uzeo preveliku dozu, u obzir treba uzeti i druge lijekove koje uzima.

Liječenje

Potrebno je uspostaviti i održavati slobodnima dišne putove te osigurati odgovarajući oksigenaciju i ventilaciju. Ako je od uzimanja lijeka prošlo manje od jednog sata, preporučujemo ispiranje želuca (nakon intubacije, ako je bolesnik bez svijesti) te upotrebu aktivnog ugljena i laksativa. Od samog početka moramo pratiti rad srca i krvnih žila (monitoring). Kako bismo otkrili moguće aritmije, stalno moramo pratiti EKG.

Budući da za risperidon nema specifičnog antidota, primjenjujemo odgovarajuće postupke potpore. Hipotenziju i cirkulacijski kolaps liječimo odgovarajućim postupcima kao što su upotreba intravenozne

tekućine i/ili simpatikomimetika. Kod jakih ekstrapiramidnih znakova primjenjujemo antikolinergičke lijekove. Bolesnika moramo do izlječenja stalno promatrati i nadzirati.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: drugi antipsihotici, ATC šifra: N05AX08.

Mehanizam djelovanja

Risperidon je selektivan monoaminergički antagonist s jedinstvenim svojstvima. Ima veliki afinitet za serotoninске receptore 5-HT₂ i dopaminske receptore D₂. Također se veže na alfa₁-adrenergičke receptore i manjim afinitetom na H₁-histaminske receptore te alfa₂-adrenergičke receptore. Nema afiniteta za vezanja na kolinergičke receptore. Iako je snažan antagonist D₂, što vjerojatno uzrokuje poboljšanje pozitivnih znakova shizofrenije, u manjoj mjeri inhibira motoričku aktivnost i uzrokuje manje katepsije od klasičnih neuroleptika. Uravnoteženo srednje antagonističko djelovanje serotonina i dopamina može smanjiti osjetljivost za ekstrapiramidne nuspojave i širi terapijsku djelotvornost na negativne i afektivne znakove shizofrenije.

Farmakodinamski učinci

Shizofrenija

Djelotvornost kratkotrajnog liječenja shizofrenije risperidonom ocijenili su u četirima studijama, koje su trajale 4 do 8 sedmica te su uključivale 2500 bolesnika koji su odgovarali kriterijima za shizofreniju po DSM-IV. U 6-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju, koje je uključivalo titriranje risperidona do doza od 10 mg na dan podijeljeno u dvije doze, risperidon je bio djelotvorniji u usporedbi s placebom s obzirom na cjelokupan rezultat prema ljestvici BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). U 8-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju, u kojem su risperidon davali u četirima određenim dozama (2, 6, 10 i 16 mg na dan, podijeljeno u dvije doze), risperidon je kod svih četiriju doza bio djelotvorniji od placeba s obzirom na cjelokupan rezultat prema ljestvici PANSS (Positive and negative Syndrome Scale). U 8-sedmičnom ispitivanju komparacije doza, gdje su risperidon davali u pet određenih doza (1, 4, 8, 12 i 16 mg na dan, podijeljeno u dvije doze), rezultati s obzirom na cjelokupan rezultat prema ljestvici PANSS bili su u skupinama koje su primale doze od 4, 8 i 16 mg na dan, bolji u komparaciji sa skupinom koja je primala 1 mg risperidona. U 4-sedmičnom, placebom kontroliranim ispitivanju, gdje su risperidon davali u dvije određenim dozama (4 i 8 mg na dan), rezultati su u objema skupinama koje su primale risperidon bili bolji u komparaciji sa skupinom koja je primala placebo u više mjerenja prema ljestvici PANSS, uključujući cjelokupni rezultat prema ljestvici PANSS i sa stupnjem odgovora (>20-postotno smanjivanje ukupne ocjene prema ljestvici PANSS). U dugotrajnom ispitivanju primjećivali su ponovnu pojavu simptoma shizofrenije u ambulantno liječenih odraslih koji su pretežno odgovarali kriterijima za shizofreniju prema DSM-IV i bili su liječeni antipsihotikom te klinički stabilni barem 4 sedmice. Randomizirano su bili podijeljeni u skupine koje su 1 do 2 godine primale 2 do 8 mg risperidona na dan ili haloperidol. U bolesnika koji su primali risperidon, vrijeme do ponovne pojave simptoma shizofrenije bilo je duže od vremena u onih koji su primali haloperidol.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja

Djelotvornost risperidona u monoterapiji akutnog liječenja maničnih epizoda koje su povezane s bipolarnim poremećajem tipa I, ocjenjivali su u trima dvostruko slijepim, placebom kontroliranim studijama kod približno 820 bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I koji su odgovarali kriterijima DSM-IV. U trima studijama je risperidon u dozama od 1 do 6 mg na dan (početna doza u dvjema studijama bila je 3 mg, a u jednoj 2 mg) statistički signifikantno djelotvorniji od placeba s obzirom na unaprijed postavljeni primarni cilj, kao što je bila promjena ukupne ocjene prema skali YMRS (Young Mania Rating Scale) u 3. sedmici s obzirom na polazišnu vrijednost. Sekundarni rezultati djelotvornosti bili su većinom u skladu s primarnima. Postotak bolesnika s ≥ 50 -postotnim smanjivanjem ukupne ocjene prema ljestvici YMRS u 3. sedmici, s obzirom na polazišnu vrijednost bio je kod risperidona značajno viši nego kod placeba. Jedna između tri studije uključivala je skupinu s haloperidolom i 9-sedmičnu dvostruko slijepu fazu održavanja. Promjena ukupne ocjene prema ljestvici YMRS s obzirom na polazišnu vrijednost pokazala je stalno poboljšanje i u 12. sedmici bila je između risperidona i haloperidola usporediva.

Djelotvornost liječenja akutne manije risperidonom i stabilizatorom raspoloženja bila je prikazana u jednoj od dvije 3-sedmične dvostruko slijepe studije na približno 300 bolesnika koji su odgovarali

kriterijima za bipolarni poremećaj tipa DSM-IV. U 3-sedmičnoj studiji, liječenje dodatkom 1 do 6 mg risperidona na dan (s početnom dozom 2 mg na dan) litiju ili valproatu uspješnije je od samih litija ili valproata, s obzirom na unaprijed postavljen primarni cilj koji je bio promjena ukupne ocjene prema YMRS skali u 3. sedmici s obzirom na polazišnu vrijednost. U drugoj 3-sedmičnoj studiji s 1 do 6 g risperidona na dan (s početnom dozom 2 mg na dan) zajedno s litijem, valproatom ili karbamazepinom, liječenje u smanjivanju ukupne ocjene prema skali YMRS nije bilo uspješnije od samog litija, valproata ili karbamazepina. Mogući razlog za neuspjeh ove studije je povećani klirens risperidona i 9-hidroksirisperidona s karbamazepinom, što je smanjilo vrijednosti risperidona i 9-hidroksirisperidona ispod terapijske razine. Kad su u *post hoc* analizi izostavili podatke iz skupine s karbamazepinom, risperidon je zajedno s litijem i valproatom smanjio ukupnu ocjenu prema skali YMRS uspješnije od samog litija i valproata.

Dugotrajna agresija u bolesnika s demencijom

Djelotvornost risperidona u liječenju bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD) koji uključuju poremećaje ponašanja kao što su agresija, agitacija, psihoza, poremećaji aktivnosti i emocionalnosti, bila je prikazana u trima dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima na 1150 starijih bolesnika s umjerenom do jakom demencijom. Jedna studija je uključivala određene doze risperidona, i to 0,5, 1 i 2 mg na dan. Dvije studije s proizvoljnim dozama risperidona uključivale su dvije skupine s dozama od 0,5 do 4 mg na dan i od 0,5 do 2 mg na dan. Risperidon je bio statistički značajno i klinički djelotvorniji kod liječenja agresije i manje djelotvoran kod liječenja agitacije i psihoze u starijih bolesnika s demencijom (mjereno prema ljestvicama BEHAVE-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease) i CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)). Učinak liječenja risperidonom bio je neovisan o rezultatu kratkog ispitivanja kognitivnih sposobnosti (KPSS) (i posljedično od stupnjeva demencije), o sedativnim svojstvima risperidona, o prisutnosti ili odsutnosti psihoze i o vrsti demencije (Alzheimerove, vaskularne ili miješane) (također pogledajte poglavlje 4.4).

Pedijatrijska populacija

Poremećaji ponašanja

Djelotvornost risperidona kod kratkotrajnog liječenja destruktivnih poremećaja ponašanja prikazana je u dvjema dvostruko slijepim, placebo nadziranim ispitivanjima na približno 240 bolesnika, u dobi od 5 do 12 godina, s dijagnozom destruktivnih poremećaja ponašanja prema DSM-IV i s ispodprosječnim sposobnostima inteligencije ili blagom do umjerenom psihičkom retardacijom i/ili teškoćama kod učenja. U tim dvjema studijama risperidon je u dozama od 0,02 do 0,06 mg/kg na dan bio značajno djelotvorniji od placeba s obzirom na unaprijed postavljen primarni cilj: promjena ukupne ocjene prema ljestvici N-CBRF (Nisonger-Child Behavior Rating Form) u 6. sedmici s obzirom na polazišnu vrijednost.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Torendo Q-Tab raspadljive tablete za usta su bioekivalentne Torendo filmom obloženim tabletama.

Risperidon se metabolizira u 9-hidroksirisperidon, koji ima slične farmakološke karakteristike kao risperidon (pogledajte Metabolizam i izlučivanje).

Apsorpcija

Risperidon se nakon peroralne primjene potpuno apsorbira i dostiže najveće koncentracije u plazmi nakon 1 do 2 sata. Njegova apsolutna biološka raspoloživost nakon peroralne aplikacije je 70-postotna (CV = 25 %), a relativna biološka raspoloživost nakon peroralne aplikacije tableta 94-postotna (CV = 10 %) u usporedbi s otopinom. Budući da hrana ne utječe na apsorpciju, risperidon se može uzimati bez obzira na obroke. U brojnih bolesnika je stanje dinamičke ravnoteže risperidona dostignuto već u jednom danu, a 9-hidroksirisperidona u 4 do 5 dana.

Distribucija

Risperidon se brzo distribuira. Volumen distribucije je 1 do 2 l/kg. U plazmi se risperidon veže na albumin i kiseli alfa₁-glikoprotein. Na plazmatske bjelancevine veže se 90 % risperidona i 77 % 9-hidroksirisperidona.

Metabolizam i izlučivanje

Citokrom CYP 2D6 metabolizira risperidon u 9-hidroksirisperidon, čije je farmakološko djelovanje slično kao kod risperidona. Risperidon zajedno s 9-hidroksirisperidonom tvori aktivnu antipsihotičnu frakciju. Citokrom CYP 2D6 je podvrgnut genskom polimorfizmu. Osobe s dobrim metabolizmom CYP

2D6 brzo pretvore risperidon u 9-hidroksirisperidon, dok ga osobe sa slabim metabolizmom CYP 2D6 pretvaraju puno sporije. Iako osobe s boljim metabolizmom imaju manje koncentracije risperidona i veće koncentracije 9-hidroksirisperidona od osoba sa slabijim metabolizmom, ukupna farmakokinetika risperidona i 9-hidroksirisperidona (to je aktivna antipsihotična frakcija) nakon jednokratne ili višekratne doze kod obiju grupa je slična.

Risperidon se metabolizira i N-dealkilacijom. Studije *in vitro* na mikrosomima čovjeće jetre pokazale su da risperidon u terapijskim koncentracijama bitno ne inhibira metabolizam lijekova koji se metaboliziraju izoenzimima citokroma P₄₅₀, uključujući CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5. Jednu sedmicu nakon peroralne aplikacije risperidona, 70 % doze izlučuje se urinom, a 14 % stolicom. Risperidon i 9-hidroksirisperidon predstavljaju 35 do 45 % peroralne doze u urinu. Ostalo je neaktivni metabolit. Nakon peroralne primjene kod psihotičnih bolesnika, risperidon se izlučuje s poluvremenom od oko 3 sata. Poluvrijeme izlučivanja 9-hidroksirisperidona i aktivne antipsihotične frakcije je 24 sata.

Linearnost/nelinearnost

Plazmatske koncentracije risperidona su u rasponu terapijskih doza proporcionalne s veličinom doze.

Stariji bolesnici te bolesnici s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Studija nakon jednokratne doze risperidona pokazala je u prosjeku za 43 % veće aktivne plazmatske koncentracije antipsihotične frakcije, 38 % dulje poluvrijeme i za 30 % smanjeni klirens aktivne antipsihotične frakcije u starijih ljudi.

Kod odraslih osoba s umjereno teškom bolesti bubrega, klirens aktivnog supstituenta bio je ~ 48% od vrijednosti klirensa koji je izmjeren kod mladih zdravih odraslih osoba. Kod odraslih s teškom bubrežnom bolešću, klirens aktivnog supstituenta bio je ~31 % od vrijednosti za klirens kod mladih zdravih odraslih osoba. Poluvrijeme aktivnog supstituenta bilo je 16,7 h kod mladih odraslih osoba, 24,9 sati kod odraslih osoba s umjerenom bubrežnom bolešću (ili ~1,5 puta dulje nego kod mladih odraslih osoba) i 28,8 sati kod onih s teškom bubrežnom bolešću (ili ~1,7 puta dulje nego kod mladih odraslih osoba). Plazmatske koncentracije risperidona bile su normalne kod pacijenata s insuficijencijom jetre, ali je prosječna slobodna frakcija risperidona u plazmi bila povećana za 37,1 %.

Oralni klirens i poluvrijeme eliminacije risperidona i aktivnog supstituenta kod odraslih s umjerenom do teško narušenom funkcijom jetre nisu signifikantno različiti od tih parametara kod mladih zdravih odraslih osoba.

Djeca i adolescenti

Farmakokinetika risperidona, 9-hidroksirisperidona i aktivne antipsihotične frakcije je slična u djece i odraslih.

Spol, rasa, pušenje

Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala utjecaj spola, rase ili pušenja na farmakokinetiku risperidona ili aktivne antipsihotične frakcije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama (sub)hronične toksičnosti na spolno nezrelim štakorima i psima bio je prisutan, o dozi ovisan, utjecaj na spolovila i mliječne žlijezde mužjaka i ženki. Ovi učinci bili su povezani s povećanim serumskim vrijednostima prolaktina koje su posljedica antagonističkog djelovanja risperidona na dopaminske D₂-receptore. Pored toga, studije na tkivnim kulturama su pokazale da prolaktin može inducirati rast stanica raka kod raka dojke. Risperidon nije bio teratogen kod štakora i kunića. U studijama reprodukcije risperidonom kod štakora, opazili su nuspojave na ponašanje za vrijeme parenja kod roditelja, na porođajnu težinu i na stupanj preživljavanja mladunčadi. Kod štakora je intrauterina izloženost risperidonu bila povezana s kognitivnim deficitom u odrasloj dobi. I drugi antagonisti dopamina su nakon davanja bređim životinjama uzrokovali negativne učinke na učenje i motorički razvoj kod mladunčadi. U ispitivanju toksičnosti kod mladih štakora primijećen je povećani mortalitet mladunčadi i zastoj u fizičkom razvoju. U 40-sedmičnom ispitivanju na mladim psima, opaženo je zakašnjelo spolno sazrijevanje. Na temelju AUC, rast dugih kostiju kod pasa nije bio ometan kod 3,6 puta veće izloženosti od najveće humane izloženosti kod adolescenata (1,5 mg/dan), dok su učinci na dugačke kosti i spolno sazrijevanje primijećeni kod 15 puta veće izloženosti od najveće humane izloženosti kod adolescenata.

U brojnim različitim testovima risperidon nije bio genotoksičan. U studijama peroralne kancerogenosti risperidona, primijetili su kod štakora i miševa povećanu učestalost adenoma žlijezde hipofize (kod miševa), adenoma endokrinog dijela gušterače (kod štakora) i adenoma mliječne žlijezde (kod obiju vrsta). Ovi tumori mogu biti povezani s dugotrajnijim antagonističkim djelovanjem na D₂-dopaminske receptore i s hiperprolaktinemijom. Nije poznata važnost nalaza tumora kod glodavaca za ocjenu rizika u čovjeka. Studije *in vitro* i *in vivo* na životinjskim modelima pokazuju da velike doze mogu uzrokovati produženje QT-intervalu, što povezuju s teoretskim povećanjem rizika za pojavu torsades de pointes u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Torendo 1 mg filmom obložene tablete

- *Jezgra tablete:*
 - laktoza monohidrat
 - praškasta celuloza (E460)
 - mikrokristalna celuloza (E460)
 - premreženi natrij karmelozat (E468)
 - bezvodni koloidni silicij dioksid (E551)
 - natrij laurilsulfat
 - magnezij stearat (E572)
- *Film-ovojnica:*
 - hipromeloza (E464)
 - titan dioksid (E171)
 - talk (E553b)
 - propilenglikol (E1520)

Torendo 2 mg filmom obložene tablete

- *Jezgra tablete:*
 - laktoza monohidrat
 - praškasta celuloza (E460)
 - mikrokristalna celuloza (E460)
 - premreženi natrij karmelozat (E468)
 - bezvodni koloidni silicij dioksid (E551)
 - natrij laurilsulfat
 - magnezij stearat (E572)
- *Film-ovojnica:*
 - hipromeloza (E464)
 - titan dioksid (E171)
 - talk (E553b)
 - propilenglikol (E1520)
 - crveni željezo oksid (E172)
 - žuti željezo oksid (E172)

Torendo 3 mg filmom obložene tablete

- *Jezgra tablete:*
 - laktoza monohidrat
 - praškasta celuloza (E460)
 - mikrokristalna celuloza (E460)
 - premreženi natrij karmelozat (E468)
 - bezvodni koloidni silicij dioksid (E551)
 - natrij laurilsulfat
 - magnezij stearat (E572)
- *Film-ovojnica:*
 - hipromeloza (E464)
 - titan dioksid (E171)
 - talk (E553b)
 - propilenglikol (E1520)
 - kinolinsko žuto bojilo (E104)

Torendo 4 mg filmom obložene tablete

- *Jezgra tablete:*

laktoza monohidrat
praškasta celuloza (E460)
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrij karmelozat (E468)
bezvodni koloidni silicij dioksid (E551)
natrij laurilsulfat
magnezij stearat (E572)
- *Film-ovojnica:*
hipromeloza (E464)
titan dioksid (E171)
talk (E553b)
propilenglikol (E1520)
kinolinsko žuto bojilo (E104)
indigotin (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo

6.3. Rok trajanja

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 30 filmom obloženih tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

30 x 1 mg: 04-07.3-2-2818/22, od 13.09.2023.godine

30 x 2 mg: 04-07.3-2-2819/22, od 13.09.2023.godine

30 x 3 mg: 04-07.3-2-2820/22, od 13.09.2023.godine

30 x 4 mg: 04-07.3-2-2821/22, od 13.09.2023.godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

13.05.2024.godine

**Odobreno
ALMBIH
13.5.2024.**