

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

RISDONAL 1 mg filmom obložene tablete

RISDONAL 2 mg filmom obložene tablete

RISDONAL 3 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Risdonal 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg risperidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 40 mg laktoze hidrat.

Risdonal 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg risperidona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 100 mg laktoze hidrat i 0,105 mg boje sunset yellow (E110).

Risdonal 3 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg risperidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 100 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Risdonal 1 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera približno 6 mm.

Risdonal 2 mg filmom obložene tablete

Boje breskve, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani, promjera približno 9 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Risdonal 3 mg filmom obložene tablete

Žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani, promjera približno 9 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Risdonal je indiciran za:

- liječenje shizofrenije;
- liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem;
- kratkotrajno liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresivnosti u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom bez odgovora na nefarmakološke metode liječenja i kada postoji rizik da bolesnik ozlijedi sebe ili druge;
- kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresivnosti kod poremećaja ponašanja u djece u dobi od 5 godina i starije, te adolescenata s ispodprosječnim intelektualnim sposobnostima ili mentalnom retardacijom dijagnosticiranom prema DSM-IV kriterijima, u kojih težina agresivnosti ili drugih oblika poremećaja ponašanja zahtijeva farmakološko liječenje. Farmakološko liječenje mora biti sastavni dio sveobuhvatnog programa liječenja, uključujući psihosocijalnu i edukacijsku intervenciju. Preporučuje se da liječenje risperidonom propisuje liječnik specijalist dječje neurologije te dječje i adolescentske psihijatrije ili liječnici dobro upoznati s liječenjem poremećaja ponašanja u djece i adolescenata.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Shizofrenija

Odrasli

Risdonal tablete mogu se uzimati jednom ili dva puta dnevno.

Terapiju je potrebno započeti dozom od 2 mg risperidona dnevno. Drugog dana liječenja doza se može povećati na 4 mg dnevno. Nakon toga doza se više ne mora mijenjati, odnosno ako je to potrebno, može se dalje prilagođavati svakom pojedinom bolesniku. Uobičajena optimalna doza za većinu bolesnika je 4 do 6 mg dnevno. U nekih bolesnika može biti potrebna sporija titracija te niža početna doza i doza održavanja.

Doze više od 10 mg dnevno nisu se pokazale djelotvornijima od nižih doza, a mogu uzrokovati povećanu incidenciju ekstrapiramidalnih simptoma. Sigurnost primjene doza većih od 16 mg/dan nije ispitivana, stoga se one ne preporučuju.

Starije osobe

Preporučuje se početna doza od 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza može se prilagođavati svakom pojedinom bolesniku uz povećanja doze od po 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Primjena risperidona se ne preporučuje za liječenje shizofrenije u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o djelotvornosti.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja

Odrasli

Risperidon je potrebno primjenjivati jednom dnevno, s početnom dozom od 2 mg. Ukoliko je indicirano, dozu je potrebno postupno povećavati za 1 mg dnevno, u razmaku ne manjem od 24 sata.

Preporučeno doziranje risperidona u rasponu je od 1 mg do 6 mg dnevno, tako da se za svakog pojedinog bolesnika optimizira omjer djelotvornosti i podnošljivosti. Doze lijeka veće od 6 mg na dan nisu ispitivane u bolesnika s maničnim epizodama.

Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, kontinuiranu primjenu Risdonala potrebno je redovito pratiti i evaluirati.

Starije osobe

Preporučuje se početna doza od 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza može se prilagođavati svakom pojedinom bolesniku uz povećanja doze od po 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno. S obzirom na ograničeno kliničko iskustvo primjene risperidona u starijih osoba, potreban je oprez.

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatka podataka o djelotvornosti, primjena risperidona se ne preporučuje u liječenju bipolarne manije u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Perzistentna agresivnost u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom

Preporučuje se početna doza od 0,25 mg dva puta dnevno. Ako je potrebno, ova doza može se prilagoditi svakom pojedinom bolesniku uz povećanja doze od po 0,25 mg dva puta dnevno s razmakom po dva dana (svaki drugi dan). Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 0,5 mg dva puta dnevno. Međutim, nekim bolesnicima može biti potrebna doza do 1 mg dva puta dnevno.

Risdonal se ne smije primjenjivati duže od 6 tjedana u bolesnika s perzistentnom agresivnošću koji boluju od Alzheimerove demencije. Tijekom liječenja, bolesnike je potrebno često i redovito procjenjivati, kao i potrebu za nastavkom liječenja.

Poremećaj ponašanja

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 18 godina

Za bolesnike tjelesne težine ≥ 50 kg preporučuje se početna doza od 0,5 mg jednom dnevno. Ako je potrebno, ta doza lijeka može se individualno prilagoditi povećanjem za 0,5 mg jednom dnevno, s razmakom po dva dana (svaki drugi dan). Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 1 mg jedanput dnevno. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,5 mg jednom dnevno, dok drugima može biti potrebno 1,5 mg jednom dnevno.

Za bolesnike tjelesne težine < 50 kg preporučuje se početna doza od 0,25 mg jedanput dnevno. Ako je potrebno, doza lijeka može se individualno prilagoditi povećanjem od 0,25 mg jednom dnevno s razmakom po dva dana (svaki drugi dan). Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 0,5 mg jedanput dnevno. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,25 mg jedanput dnevno, dok drugima može biti potrebno 0,75 mg jedanput dnevno.

Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, kontinuiranu primjenu Risdonala potrebno je redovito pratiti i evaluirati.

*Napomena: Najmanja doza risperidona koja se može postići primjenom Risdonal filmom obloženih tableta je 1 mg, stoga je za doze manje od 1 mg risperidona potrebno uzeti drugi lijek koji sadrži odgovarajuću količinu risperidona.

Pedijatrijska populacija

Primjena Risdonala se ne preporučuje u djece mlađe od 5 godina jer ne postoji iskustvo u njegovoj primjeni u djece mlađe od 5 godina s ovim poremećajem.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mogućnost eliminacije djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom manja je nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre imaju povišenu koncentraciju slobodne frakcije risperidona u plazmi.

Bez obzira na indikaciju, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potrebno je prepoloviti početnu i sve kasnije doze, a prilagodbu doze treba provoditi sporije. U ovim skupinama bolesnika Risdonal se mora primjenjivati s oprezom.

Način primjene

Risdonal tablete namijenjene su za primjenu kroz usta. Hrana ne utječe na apsorpciju Risdonala.

Kod prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjenje doze do potpunog prekida primjene lijeka. Vrlo rijetko, nakon naglog prestanka uzimanja visokih doza antipsihotika opisani su simptomi akutnog ustezanja, uključujući mučninu, povraćanje, znojenje i nesanicu (vidjeti dio 4.8). Jednako tako, mogu se ponovno pojaviti psihotični simptomi, a prijavljena je i pojava nevoljnih pokreta (poput akatizije, distonije i diskinezije).

Prijelaz s liječenja drugim antipsihoticima

Kada je medicinski opravdano, preporučuje se postupno ukidanje prethodne terapije tijekom uvođenja Risdonala u liječenje. Također, u medicinski opravdanim slučajevima, kada se depo oblici antipsihotika zamjenjuju tabletama Risdonal, s primjenom Risdonala potrebno je započeti umjesto sljedeće injekcije depo antipsihotika prema ustaljenom rasporedu. Potrebno je periodički preispitivati potrebu za nastavkom primjene antiparkinsonika koji su u terapiji.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Stariji bolesnici s demencijom

Povećana stopa mortaliteta u starijih bolesnika s demencijom

U meta-analizi 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja atipičnih antipsihotika, uključujući i risperidon, u starijih bolesnika s demencijom liječenih atipičnim antipsihoticima primijećena je povećana stopa mortaliteta u odnosu na placebo. U placebo kontroliranim ispitivanjima s risperidonom u spomenutoj populaciji, incidencija mortaliteta iznosila je 4,0% u bolesnika liječenih risperidonom, u usporedbi s 3,1% u onih koji su dobivali placebo. Omjer izgleda (uz 95%-tni interval pouzdanosti) iznosio je 1,21 (0,7; 2,1). Srednja dob umrlih bolesnika bila je 86 godina (raspon od 67 do 100 godina). Podaci iz dvaju velikih opservacijskih ispitivanja pokazali su da stariji ljudi s demencijom koji se liječe tipičnim antipsihoticima također imaju malo povećan rizik od smrti u usporedbi s onima koji se ne liječe. Nema dovoljno podataka za točnu procjenu veličine rizika, a uzrok povećanja rizika nije poznat. Također nije jasno u kojem se opsegu povećanje mortaliteta u spomenutim opservacijskim studijama može pripisati uporabi antipsihotika, a u kojoj mjeri nekim karakteristikama samih bolesnika.

Istodobna primjena s furosemidom

U placebo kontroliranim ispitivanjima s risperidonom u starijih bolesnika s demencijom, primijećena je veća smrtnost u bolesnika liječenih istodobno furosemidom i risperidonom (7,3%; srednja dob 89 godina; raspon 75-97 godina), u odnosu na bolesnike koji su bili liječeni samo risperidonom (3,1%; srednja dob 84 godina; raspon 70-96 godina) ili samo furosemidom (4,1%; srednja dob 80 godina; raspon 67-90 godina). Povećani mortalitet u bolesnika liječenih furosemidom u kombinaciji s risperidonom primijećen je u dva od četiri klinička ispitivanja. Istodobna primjena risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazidskih diuretika u malim dozama) nije bila povezana sa sličnim rezultatima.

Nije ustanovljen patofiziološki mehanizam koji bi objasnio ove nalaze, a jednako tako nije pronađen ni konzistentni obrazac u uzrocima smrti. Unatoč tomu, prije odluke o primjeni terapije, neophodan je oprez te pažljiva procjena omjera rizika i koristi takve kombinacije lijekova ili istodobne primjene risperidona s drugim potentnim diureticima. Nije bilo povećane incidencije mortaliteta u bolesnika koji su uzimali druge diuretike u kombinaciji s risperidonom. Neovisno o vrsti liječenja, dehidracija je bila generalni faktor rizika za mortalitet te se stoga mora pažljivo izbjegavati u starijih bolesnika s demencijom.

Cerebrovaskularni štetni događaji

U randomiziranim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima s nekim atipičnim antipsihoticima u starijih bolesnika s demencijom, primijećen je približno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih

štetnih događaja. Skupni podaci dobiveni iz šest placebom kontroliranih ispitivanja s risperidonom u pretežno starijih bolesnika (>65 godina) s demencijom pokazali su da su se cerebrovaskularni štetni događaji (ozbiljni i oni koji nisu ozbiljni te kombinirani) pojavili u 3,3% (33/1009) bolesnika liječenih risperidonom te u 1,2% (8/712) bolesnika koji su dobivali placebo. Omjer izgleda, (uz 95%-tni interval pouzdanosti) iznosio je 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizam nastanka tog povećanog rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećani rizik i za druge antipsihotike ili druge skupine bolesnika. Risdonal je potrebno s oprezom primjenjivati u bolesnika s čimbenicima rizika za moždani udar.

Rizik od cerebrovaskularnih štetnih događaja bio je značajno veći u bolesnika s kombiniranom ili vaskularnom demencijom u usporedbi s Alzheimerovom demencijom. S obzirom na navedeno, bolesnike s demencijom bilo kojeg drugog tipa osim Alzheimerove demencije, ne smije se liječiti risperidonom.

Liječnicima se savjetuje pažljiva procjene rizika i koristi primjene Risdonala u starijih bolesnika s demencijom, uzimajući u obzir prediktore rizika za razvoj moždanog udara u svakog pojedinog bolesnika. Bolesnike i osobe koje skrbe o njima potrebno je upozoriti da odmah prijave znakove i simptome potencijalnih cerebrovaskularnih štetnih događaja kao što su iznenadna slabost ili utrnulost lica, ruku ili nogu, te problemi s govorom ili vidom. Potrebno je bez odgađanja razmotriti sve moguće opcije liječenja, uključujući i prekid primjene risperidona.

Risdonal se smije samo kratkotrajno primjenjivati za liječenje perzistentne agresivnosti u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom kao dodatak nefarmakološkim mjerama liječenja koje su bile nedjelotvorne ili ograničeno djelotvorne i kada postoji rizik da bolesnik ozlijedi sebe ili druge.

Bolesnike je potrebno redovito kontrolirati te razmotriti opravdanost nastavka liječenja.

Ortostatska hipotenzija

Uslijed toga što djeluje kao alfa-blokator, risperidon može uzrokovati (ortostatsku) hipotenziju, naročito u početnom razdoblju titracije doze. Nakon stavljanja lijeka na tržište uočena je klinički značajna hipotenzija u bolesnika koji su istodobno s risperidonom uzimali i antihipertenzive. U bolesnika s poznatim kardiovaskularnim bolestima (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, smetnje provođenja, dehidracija, hipovolemija ili cerebrovaskularna bolest) Risdonal se mora primjenjivati s oprezom, a dozu treba postupno titrirati u skladu s preporukama (vidjeti dio 4.2). U slučaju pojave hipotenzije, potrebno je razmotriti smanjenje doze.

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza bile su prijavljene uz antipsihotike, uključujući i risperidon. Tijekom postmarketinškog praćenja, agranulocitoza je bila prijavljena vrlo rijetko (< 1/10 000 bolesnika).

Bolesnike s klinički značajnim smanjenjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom izazvanom lijekovima treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita bez prisutnosti drugih uzročnih faktora, treba razmotriti prestanak uzimanja lijeka Risdonal.

Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog moguće vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, te ih hitno liječiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Bolesnici s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila < $1 \times 10^9/l$) trebaju prestati uzimati Risdonal te je potrebno pratiti broj leukocita do oporavka.

Tardivna diskinezija/ ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora bili su povezani s indukcijom tardivne diskinezije, koja se očituje ritmičkim nevoljnim pokretima, pretežno jezika i/ili lica. Pojava ekstrapiramidnih simptoma predstavlja faktor rizika za razvoj tardivne diskinezije. Ukoliko se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti prekid primjene svih antipsihotika.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno dobivaju psihostimulanse (primjerice metilfenidat) i risperidon budući da se ekstrapiramidni simptomi mogu pojaviti prilikom prilagođavanja jednog ili oba lijeka. Preporučuje se postupno ukidanje stimulantnog liječenja (vidjeti dio 4.5).

Maligni neuroleptički sindrom

Tijekom liječenja antipsihoticima prijavljeni su slučajevi malignog neuroleptičkog sindroma koji je karakteriziran hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, promijenjenim stanjem svijesti i povišenim razinama serumske kreatin fosfokinaze (CPK). Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. U tom slučaju potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući i Risdonal.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnik mora procijeniti (odvagnuti) rizike u odnosu na korist prilikom propisivanja antipsihotika, uključujući i Risdonal, bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima. Parkinsonova bolest može se pogoršati primjenom risperidona. Obje skupine bolesnika mogu imati povećan rizik od pojave malignog neuroleptičkog sindroma, kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike (ovi su bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja). Uz ekstrapiramidne simptome, ta povećana osjetljivost na antipsihotike, može se manifestirati simptomima poput konfuzije, otupjelosti i posturalne nestabilnosti s čestim padovima.

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa bili su prijavljeni tijekom liječenja risperidonom. U nekim slučajevima, prijavljeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što bi moglo biti predisponirajući čimbenik. Vrlo rijetko prijavljeni su slučajevi ketoacidoze, te rijetko dijabetička koma. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno smjernicama za primjenu antipsihotika. U bolesnika koji se liječe bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući Risdonal, potrebno je pratiti simptome hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnici s dijabetes melitusom moraju se redovito pratiti zbog pogoršanja u kontrolnim mjerenjima glukoze u krvi.

Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje tjelesne težine prijavljeno je pri uzimanju risperidona. Potrebno je redovito kontrolirati tjelesnu težinu.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je česta nuspojava tijekom liječenja risperidonom. Preporučuje se određivanje razine plazmatskog prolaktina u bolesnika u kojih su se pojavile nuspojave za koje je dokazano da mogu biti povezane s povišenim razinama prolaktina (npr. ginekomastija, poremećaj menstrualnog ciklusa, anovulacija, poremećaj plodnosti, smanjeni libido, erektilna disfunkcija i galaktoreja).

Ispitivanja na tkivnim kulturama upućuju na to da bi prolaktin mogao stimulirati rast stanica tumora dojke u ljudi. Iako jasna povezanost s primjenom antipsihotika do sada nije bila dokazana u kliničkim ni epidemiološkim ispitivanjima, potreban je oprez u bolesnika s relevantnom anamnezom. Risdonal se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika u kojih je već prisutna hiperprolaktinemija te u bolesnika s mogućim tumorima ovisnim o prolaktinu.

Produljenje QT intervala

Nakon stavljanja lijeka u promet vrlo je rijetko zabilježeno produljenje QT intervala. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se risperidon propisuje bolesnicima s poznatom kardiovaskularnom bolešću, produljenjem QT intervala u obiteljskoj anamnezi, bradikardijom ili poremećajem elektrolita (hipokalijemijom, hipomagnezijemijom) budući da sva navedena stanja mogu povećati rizik od aritmogenog učinka. Oprez je potreban i u slučaju istodobne primjene lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval.

Napadaji

Risdonal je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s napadajima u anamnezi ili s drugim stanjima koja potencijalno snižavaju prag napadaja.

Prijapizam

Zbog alfa adrenergičkog blokirajućeg učinka Risdonal može uzrokovati priapizam.

Regulacija tjelesne temperature

Tijekom liječenja antipsihoticima može doći do poremećaja sposobnosti organizma da snizi tjelesnu temperaturu. Potreban je oprez kod propisivanja Risdonala bolesnicima koji će biti izloženi uvjetima koji pridonose povišenju tjelesne temperature, npr. intenzivno vježbanje, izloženost ekstremnim vrućinama, istodobna primjena lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili dehidracija.

Antiemetički učinak

U nekliničkim ispitivanjima risperidona opažen je antiemetički učinak. Ako se pojavi u ljudi, taj učinak može prikriti znakove i simptome predoziranja nekim lijekovima ili stanja poput opstrukcije crijeva, Reyevog sindroma i tumora mozga.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U odnosu na odrasle osobe s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega smanjena je mogućnost eliminacije djelatne antipsihotičke frakcije. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre dolazi do povećanja koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Venska tromboembolija (VTE)

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) u bolesnika koji su liječeni antipsihoticima. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečen rizik za nastanak venske tromboembolije (VTE), potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju prije i tijekom liječenja Risdonom te poduzeti preventivne mjere.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative floppy iris syndrome*; IFIS), primijećen je tijekom operacije katarakte u bolesnika liječenih lijekovima koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista, uključujući risperidon (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik od pojave komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prije kirurškog zahvata, oftalmolog kirurg mora biti upoznat sa statusom trenutnog ili prethodnog uzimanja lijekova koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista. Potencijalna korist od prekida liječenja alfa 1 blokatorima prije operacije katarakte nije utvrđena te mora biti procijenjena u odnosu na rizik vezan uz prekid antipsihotičkog liječenja.

Pedijatrijska populacija

Prije propisivanja risperidona djetetu ili adolescentu s poremećajem ponašanja, potrebno je pažljivo procijeniti moguće fizičke ili socijalne uzroke agresivnog ponašanja, kao što su bol ili neprimjereni zahtjevi okoline.

U toj populaciji potrebno je pomno pratiti sedativni učinak risperidona zbog mogućih utjecaja na sposobnost učenja. Promjenom vremena primjene risperidona tijekom dana može se smanjiti utjecaj sedacije na pažnju tijekom aktivnosti djece i adolescenata.

Risperidon je bio povezan s porastom tjelesne težine i indeksa tjelesne mase (BMI). Preporučuje se mjerenje težine prije početka liječenja i redovita kontrola težine tijekom liječenja. Promjena visine tijekom dugotrajnih kliničkih ispitivanja otvorenoga tipa bila je u granicama očekivanja za dobnu skupinu. Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i visinu nije odgovarajuće ispitivan.

S obzirom na to da prolongirana hiperprolaktinemija može utjecati na rast i spolno sazrijevanje u djece i adolescenata, potrebno je razmotriti redovitu kliničku procjenu endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, težine, praćenje spolnog sazrijevanja, menstrualnog ciklusa i drugih mogućih učinaka prolaktina.

Rezultati jednog malog post-marketinškog opservacijskog ispitivanja pokazali su da su ispitanici izloženi risperidonu u dobi između 8-16 godina bili u prosjeku približno 3,0 do 4,8 cm viši od onih koji su dobivali druge atipične antipsihotike. Ovo ispitivanje nije moglo odgovarajuće utvrditi ima li izloženost risperidonu bilo kakav utjecaj na konačnu visinu u odrasloj dobi, je li to povećanje visine

bilo posljedica izravnog učinka risperidona na rast kostiju ili možda učinka osnovne bolesti na rast kosti ili je bilo rezultat bolje kontrole osnovne bolesti s posljedičnim povećanjem linearnog rasta.

Tijekom liječenja risperidonom potrebno je redovito provoditi pretrage za prepoznavanje ekstrapiramidnih simptoma i drugih poremećaja pokreta.

Posebne preporuke o doziranju u djece i adolescenata navedene su u dijelu 4.2.

Pomoćne tvari

Risdonal filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Risdonal 2 mg filmom obložene tablete sadrže boju Sunset yellow (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s farmakodinamikom

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval

Kao i kod drugih antipsihotika, preporučuje se oprez kada se risperidon propisuje zajedno s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, npr. antiaritmicima (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricikličkim antidepresivima (npr. amitriptilin), tetracikličkim antidepresivima (npr. maprotilin), nekim antihistaminicima, drugim antipsihoticima, nekim antimalaricima (npr. kinin i meflokin), kao i s lijekovima koji uzrokuju neravnotežu elektrolita (hipokalijemiju, hipomagnezijemiju), bradikardiju ili onima koji inhibiraju metabolizam risperidona u jetri. Popis ovih lijekova je samo informativnog karaktera i ne uključuje sve lijekove koji mogu utjecati na produljenje QT intervala.

Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav i alkohol

Risperidon je potrebno primjenjivati s oprezom u kombinaciji s drugim tvarima i lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, posebice s alkoholom, opijatima, antihistaminicima i benzodiazepinima zbog povećanog rizika od sedacije.

Levodopa i agonisti dopamina

Risdonal može antagonizirati učinke levodope i ostalih dopaminskih agonista. Ako je takva kombinacija neophodna, posebno u završnom stadiju Parkinsonove bolesti, treba propisati najnižu učinkovitu dozu svakog pojedinačnog lijeka.

Psihostimulansi

Istodobna primjena psihostimulanasa (npr. metilfenidat) s risperidonom može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma prilikom mijenjanja jedne ili obje terapije (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi s hipotenzivnim učincima

Nakon stavljanja lijeka na tržište primijećena je klinički značajna hipotenzija pri istodobnoj primjeni risperidona i antihipertenzivnih lijekova.

Paliperidon

Istodobna peroralna primjena risperidona s paliperidonom se ne preporučuje s obzirom na to da je paliperidon aktivni metabolit risperidona pa bi kombinacija oba lijeka mogla dovesti do dodatne izloženosti aktivnoj frakciji s antipsihotičkim učinkom.

Interakcije povezane s farmakokinetikom

Hrana ne utječe na apsorpciju Risdonala.

Risperidon se uglavnom metabolizira putem CYP2D6, te u manjoj mjeri putem CYP3A4. Risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksirisperidon supstrati su P-glikoproteina (P-gp). Tvari koje modificiraju aktivnost CYP2D6 ili tvari koje snažno inhibiraju ili induciraju aktivnost CYP3A4 i/ili P-gp, mogu utjecati na farmakokinetiku aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom.

Snažni CYP2D6 inhibitori

Istodobna primjena Risdonala sa snažnim CYP2D6 inhibitorima može povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali manje koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom. Više doze snažnog CYP2D6 inhibitora mogu povećati koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom (npr. paroksetin, vidjeti niže). Očekuje se da drugi CYP2D6 inhibitori, poput kinidina, mogu utjecati na plazmatske koncentracije risperidona na sličan način. Kada se započinje ili prekida istodobna primjena paroksetina, kinidina ili drugog snažnog CYP2D6 inhibitora, naročito pri višim dozama, liječnik mora ponovno procijeniti doziranje risperidona.

CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori

Istodobna primjena Risdonala sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp inhibitorom može bitno povećati plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom. Prilikom započinjanja ili prekida istodobne primjene itakonazola ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp inhibitora, liječnik mora ponovno procijeniti doziranje risperidona.

CYP3A4 i/ili P-gp induktori

Istodobna primjena Risdonala sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp induktorom može sniziti plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom. Prilikom započinjanja ili prekida istodobne primjene karbamazepina ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp induktora, liječnik mora ponovno procijeniti doziranje risperidona. CYP3A4 induktori iskazuju svoj učinak ovisno o vremenu, a najmanje dva tjedna potrebno je do postizanja maksimalnog učinka nakon uvođenja liječenja. Isto tako, nakon prekida liječenja, potrebno je najmanje dva tjedna do prestanka učinka CYP3A4 indukcije.

Lijekovi koji se snažno vežu na proteine

Kada se risperidon uzima zajedno s lijekovima koji se snažno vežu na proteine, nema klinički značajnog premještanja bilo kojeg od lijekova s proteina plazme.

Za lijek koji se primjenjuje istodobno s risperidonom, mora se pročitati odgovarajući dio informacija o putu metabolizma i mogućoj potrebi prilagodbe doze.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Primjenjivost rezultata iz ovih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika nije poznata.

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i risperidona u djece i adolescenata ne utječe na farmakokinetiku i djelotvornost risperidona.

Primjeri

U nastavku teksta navedeni su primjeri lijekova koji potencijalno mogu stupiti u interakciju ili za koje se pokazalo da ne stupaju u interakciju s risperidonom.

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku risperidona

Antibakterijski lijekovi:

- eritromicin, umjereni inhibitor CYP3A4 i P-gp, ne mijenja farmakokinetiku risperidona niti aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom;
- rifampicin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, smanjio je plazmatske koncentracije aktivne

frakcije s antipsihotičkim učinkom.

Antikolinesteraze:

- galantamin i donepezil, oba supstrati CYP2D6 i CYP3A4, ne pokazuju klinički značajan učinak na farmakokinetiku risperidona i aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom.

Antiepileptici:

- pokazalo se da karbamazepin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, smanjuje plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom. Slični se učinci mogu primijetiti i tijekom istodobne primjene risperidona i npr. fenitoina i fenobarbitala koji također induciraju jetreni enzim CYP 3A4 i P-glikoprotein;
- topiramata je umjereno smanjio bioraspoloživost risperidona, ali ne i aktivnu frakciju s antipsihotičkim učinkom. Stoga ova interakcija vjerojatno nije od kliničkog značaja.

Antimikotici:

- itraconazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je plazmatske koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom za oko 70% pri dozama risperidona od 2 do 8 mg/dan;
- ketokonazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je plazmatske koncentracije risperidona i smanjio plazmatske koncentracije 9-hidroksirisperidona.

Antipsihotici:

- fenotiazini mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom.

Antiviroci:

- inhibitori proteaze: nisu dostupni podaci iz službenog ispitivanja, međutim, budući da je ritonavir snažni CYP3A4 inhibitor i slabi CYP2D6 inhibitor, ritonavir i ritonavinom pojačani inhibitori proteaze potencijalno povećavaju koncentraciju aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom.

Beta blokatori:

- neki beta blokatori mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom.

Blokatori kalcijevih kanala:

- verapamil, umjereni inhibitor enzima CYP3A4 i P-glikoproteina, povećava koncentraciju risperidona u plazmi i aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom.

Gastrointestinalni lijekovi:

- antagonisti H₂-receptora: cimetidin i ranitidin, oba slabi inhibitori CYP2D6 i CYP3A4, povećavali su bioraspoloživost risperidona, ali samo granično aktivnu frakciju s antipsihotičkim učinkom.

SSRI i triciklički antidepresivi:

- fluoksetin, snažni inhibitor enzima CYP2D6, povećava koncentraciju risperidona u plazmi, ali u manjoj mjeri koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom;
- paroksetin, snažni CYP2D6 inhibitor, povećava plazmatske koncentracije risperidona, ali pri dozama do 20 mg/dan, manje koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom. Međutim, više doze paroksetina mogu povećati koncentraciju aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom;
- triciklički antidepresivi mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali ne i koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom. Amitriptilin nema utjecaj na farmakokinetiku risperidona ili na aktivnu frakciju s antipsihotičkim učinkom;
- sertralin, slabi inhibitor CYP2D6 i fluvoksamin, slabi inhibitor CYP3A4, pri dozama do 100 mg/dan nisu povezani s klinički značajnim promjenama koncentracije aktivne frakcije

risperidona s antipsihotičkim učinkom. Međutim, doze sertralina ili fluvoksamina više od 100 mg/dan mogu povisiti koncentraciju aktivne frakcije risperidona s antipsihotičkim učinkom.

Učinci 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 nisu utjecale na farmakokinetiku zbroja aripiprazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku digoksina.

Litij:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan učinak na farmakokinetiku litija.

Istodobna primjena risperidona i furosemida

- u vezi povećanog mortaliteta u starijih bolesnika s demencijom pri istodobnoj primjeni risperidona i furosemida vidjeti dio 4.4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka vezanih uz primjenu risperidona u trudnica. U ispitivanjima na životinjama risperidon nije pokazao teratogeni učinak, ali su uočene druge vrste reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik u ljudi nije poznat.

U novorođenčadi čije su majke tijekom trećeg tromjesečja trudnoće uzimale antipsihotike (uključujući risperidon) nakon rođenja postoji rizik od pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koje mogu varirati prema stupnju težine i trajanju. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Stoga je potrebno novorođenčad pažljivo nadzirati.

Stoga se Risdonal u trudnoći ne smije primjenjivati, osim ako je to neophodno. Ako je tijekom trudnoće potrebno ukidanje lijeka, ne smije se ukinuti naglo.

Dojenje

U istraživanjima na životinjama uočeno je da se risperidon i 9- hidroksirisperidon izlučuju u mlijeko ispitivanih životinja. Također je uočeno kako se risperidon i 9- hidroksirisperidon u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Nema podataka o nuspojavama u dojenčadi. Stoga je potrebno odvagnuti prednosti dojenja naspram potencijalnih rizika za dijete.

Plodnost

Kao i kod drugih antagonista dopaminskih D2 receptora, Risdonal povećava razinu prolaktina. Hiperprolaktinemija može potisnuti hipotalamički GnRH, rezultirajući smanjenjem hipofizne sekrecije gonadotropnih hormona. To pak može inhibirati reproduktivnu funkciju remećenjem steroidogeneze u bolesnika oba spola.

Nisu zabilježeni značajni učinci u nekliničkim ispitivanjima.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Risdonal malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Risdonal može imati učinak na živčani sustav i vid (vidjeti dio 4.8). Stoga je, bolesnicima potrebno savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima sve dok se ne utvrdi njihova individualna reakcija na lijek.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljivane nuspojave (s incidencijom $\geq 10\%$) su: parkinsonizam, sedacija/somnolencija, glavobolja i nesаница.

Za nuspojave parkinsonizam i akatiziju čini se da su ovisne o dozi.

Slijede nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti koja je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasa organskog sustava	Nuspojava na lijek					
	Učestalost					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, sinusitis, infekcija urinarnog trakta, infekcija uha, gripa	infekcija dišnog sustava, cistitis, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, lokalizirana infekcija, virusna infekcija, akarodermatitis	infekcija		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija, smanjeni broj leukocita, trombocitopenija, anemija, snižene vrijednosti hematokrita, povišeni broj eozinofila	agranulocitoza ^c		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktička reakcija ^c		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^a		neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu		
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine, pojačan apetit, smanjen apetit	dijabetes melitus ^b , hiperglikemija, polidipsija, smanjenje tjelesne	intoksikacija vodom ^c , hipoglikemija, hiperinzulinemij	dijabetička ketoacidoza	

			težine, anoreksija, povišene razine kolesterola	a ^c , povišene razine triglicerida		
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^d	poremećaj spavanja, agitacija, depresija, anksioznost	manija, konfuzno stanje, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, afektivna tupost, anorgazmija, somnambulizam, poremećaj jedenja u snu		
Poremećaji živčanog sustava	sedacija/ somnolencija, parkinsonizam ^d , glavobolja	akatzija ^d , distonija ^d , omaglica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, smanjena razina svijesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, poremećena koordinacija, posturalna omaglica, poremećaj pažnje dizatrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezije	neuroleptički maligni sindrom, cerebrovaskularni poremećaj, dijabetička koma, titubacija (tremor) glave		
Poremećaji oka		zamagljen vid, konjunktivitis	fotofobija, suhoća oka, pojačana lakrimacija, hiperemija oka	glaukom, poremećaj pokreta očiju, nevoljni kružni pokreti oka, kraste na rubu vjeđe, intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. <i>intraoperative floppy iris syndrome</i> , IFIS)		
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu			
Srčani poremećaji		tahikardija	fibrilacija atrija, atrioventrikularni blok, poremećaj srčane provodljivosti, produljenje QT intervala na elektrokardiogramu, bradikardija, druge abnormalnosti elektrokardiograma, palpitacije	sinusna aritmija		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine	plućna embolija, venska tromboza		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i		dispneja, faringolaringealna bol, kašalj,	aspiracijska pneumonija, plućna kongestija, kongestija	sindrom apneje u snu, hiperventilacija		

sredoprsja		epistaksa, nazalna kongestija	dišnog sustava, krepitacije, piskanje, disfonija, respiratorni poremećaj			
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, suha usta, zubobolja	inkontinencija stolice, fekaloma, gastroenteritis, disfagija, flatulencija	pankreatitis, intestinalna opstrukcija, oticanje jezika, heilitis	ileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suha koža, promjena boje kože, akne, seboreični dermatitis, poremećaj kože, kožne lezije	osip uzrokovan lijekom, perut	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazmi, mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgija	povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi, abnormalno držanje tijela, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bol u vratu	rabdomioliza		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urinarna inkontinencija	polakizurija, urinarna retencija, dizurija			
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				neonatalni sindrom ustezanja lijeka ^c		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoreja, poremećaj menstrualnog ciklusa ^d , ginekomastija, galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u dojkama, nelagoda u dojkama, vaginalni iscjedak	prijapizam ^c , kašnjenje menstruacije, nabreklost dojki, povećanje dojki, iscjedak iz dojki		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edem ^d , pireksija, bol u prsnom košu, astenija, umor, bol	edem lica, zimica, povišena tjelesna temperatura, poremećaj hoda, žeđ, nelagoda u prsima, malaksalost, nenormalan osjećaj,	hipotermija, snižena tjelesna temperatura, osjećaj hladnoće u perifernim dijelovima		

			nelagoda	tijela, sindrom ustezanja, induracija ^c		
Poremećaji jetre i žuči			povišene razine transaminaza, povišena razina gama-glutamil transferaze, povišene razine jetrenih enzima	žutica		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		padovi	proceduralna bol			

^a Hiperprolaktinemija može u nekim slučajevima dovesti do ginekomastije, poremećaja menstrualnog ciklusa, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, poremećaja plodnosti, smanjenog libida, erektilne disfunkcije.

^b U placebo kontroliranim ispitivanjima dijabetes melitus prijavljen je u 0,18% ispitanika liječenih risperidonom, u usporedbi s 0,11% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja iznosila je 0,43% u svih ispitanika liječenih risperidonom.

^c Nuspojava nije zabilježena tijekom kliničkih ispitivanja risperidona nego je primijećena nakon stavljanja lijeka u promet.

^d Ekstrapiramidalni poremećaj može se javiti kao: **parkinsonizam** (hipersekreција slinе, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, "fenomen zupčanika", bradikinezija, hipokinezija, izraz lica poput maske, mišićna napetost, akinezija, nihalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam te poremećaj glabelarnog refleksa, tremor u mirovanju tipičan za parkinsonizam), **akatzija** (akatzija, nemir, hiperkinezija te sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija.

Distonija uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogirne krize, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus odnosno Pisa sindrom, spazam jezika, te trizmus. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidnog porijekla. **Insomnija** uključuje: inicijalnu insomniju, često buđenje tijekom noći s teškoćama ponovnog usnivanja.

Konvulzije uključuju: grand mal konvulzije.

Menstrualni poremećaj uključuje: nepravilnosti menstruacije, oligomenoreju.

Edemi uključuju: generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem.

Nuspojave zabilježene s formulacijama paliperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, stoga je profil nuspojava ovih tvari (uključujući oralne formulacije i one koje se primjenjuju injekcijom) međusobno povezan. Dodatno, uz gore navedene nuspojave, sljedeće nuspojave zabilježene su pri uzimanju lijekova s paliperidonom te se mogu očekivati i uz Risdonal.

Srčani poremećaji: Sindrom posturalne ortostatske tahikardije.

Nuspojave karakteristične za skupinu

Kao i kod drugih antipsihotika, tijekom postmarketinškog praćenja risperidona prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi produljenja QT intervala. Drugi učinci na srce povezani s učinkom skupine antipsihotika koji su doveli do produljenja QT intervala uključivali su ventrikularnu aritmiju, ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, iznenadnu smrt, srčani zastoj i aritmiju tipa *torsades de pointes*.

Venska tromboembolija

Za vrijeme liječenja antipsihoticima prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze, nepoznate učestalosti.

Povećanje tjelesne težine

Udio bolesnika sa shizofrenijom i onih koji su dobivali placebo, te zadovoljavali kriterij porasta tjelesne težine $\geq 7\%$, uspoređivan je u placebo kontroliranim ispitivanjima koja su trajala 6 – 8 tjedana. Incidencija porasta tjelesne težine bila je statistički značajno veća u bolesnika liječenih risperidonom (18%) u odnosu na placebo skupinu (9%). Podaci dobiveni iz placebo kontroliranih trojtjednih kliničkih ispitivanja u bolesnika s akutnom manijom, pokazali su da je incidencija porasta tjelesne težine $\geq 7\%$ na kraju ispitivanja bila slična u skupini s risperidonom (2,5%) i placebo skupini (2,4%), a neznatno veća u kontrolnoj skupini koja je dobivala neki aktivni poredbeni lijek (3,5%).

U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima u populaciji djece i adolescenata s poremećajem ponašanja, prosječni porast tjelesne težine iznosio je 7,3 kg nakon 12-mjesečnog liječenja. Očekivani porast tjelesne težine u djece u dobi od 5-12 godina iznosi 3 do 5 kg godišnje. U dobnoj skupini 12-16 godina ovaj porast iznosi 3-5 kg godišnje za djevojčice, a približno 5 kg godišnje za dječake.

Dodatne informacije o nuspojavama u posebnim skupinama bolesnika

U nastavku su navedene nuspojave za koje je zabilježeno da se javljaju s većom učestalošću u starijih bolesnika s demencijom ili u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odraslu populaciju.

Stariji bolesnici s demencijom

Učestalost tranzitorne ishemijske atake i cerebrovaskularnih događaja, prijavljenih u kliničkim ispitivanjima, iznosila je 1,4%, odnosno 1,5% u starijih bolesnika s demencijom.

Također, u starijih bolesnika s demencijom zabilježene su sljedeće nuspojave čija je učestalost $\geq 5\%$ i barem dvostruko veća od učestalosti u ostalih odraslih bolesnika: infekcija urinarnog trakta, periferni edem, letargija i kašalj.

Pedijatrijski bolesnici

Općenito se očekuje da će tip nuspojava u djece biti sličan onome primijećenom u odraslih osoba.

Sljedeće nuspojave prijavljene su s učestalošću $\geq 5\%$ u pedijatrijskih bolesnika (5-17 godina starosti) i s barem dvostruko većom učestalošću nego u odraslih bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja:

somnolencija/sedacija, umor, glavobolja, povećan apetit, povraćanje, infekcije gornjih dišnih puteva, nazalna kongestija, bolovi u abdomenu, omaglica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza.

Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i visinu nije odgovarajuće ispitivan. (vidjeti dio 4.4, "Djeca i adolescenti").

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Općenito, prijavljeni znakovi i simptomi predoziranja posljedica su pretjerano izraženih poznatih farmakoloških učinaka risperidona. Oni uključuju omamljenost i sedaciju, tahikardiju i hipotenziju te ekstrapiramidalne simptome. U slučajevima predoziranja prijavljeni su i produljenje QT intervala i konvulzije. Aritmija tipa *torsade de pointes* bila je prijavljena u vezi s istodobnim predoziranjem risperidonom i paroksetinom.

U slučaju akutnog predoziranja, mora se razmotriti mogućnost da se radi o predoziranju s većim brojem lijekova.

Liječenje

Potrebno je osigurati i održavati prohodnost dišnih puteva te osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju. Potrebno je razmotriti i ispiranje želuca (nakon intubacije, ako je bolesnik bez svijesti) te primjenu aktivnog ugljena zajedno s laksativom, ali samo ako je od ingestije lijeka prošlo manje od jednog sata. Odmah se mora započeti praćenje kardiovaskularne funkcije, uključujući i stalno elektrokardiografsko praćenje, kako bi se otkrile moguće aritmije.

Ne postoji specifični antidot za risperidon. Stoga je potrebno primijeniti odgovarajuće potporne mjere. Hipotenziju i cirkulacijski kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama kao što je intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma, potrebno je primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika se mora dalje strogo liječnički nadzirati i pratiti sve do potpunog oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici; ostali antipsihotici.

ATK oznaka: N05AX08.

Mehanizam djelovanja

Risperidon je selektivni monoaminergički antagonist jedinstvenih svojstava. Posjeduje visoki afinitet za serotonergičke 5-HT₂ i dopaminergičke D₂ receptore. Risperidon se također veže na alfa₁-adrenergičke receptore i manjim afinitetom na H₁-histaminske i alfa₂-adrenergičke receptore. Risperidon nema afiniteta prema kolinergičkim receptorima. Iako je risperidon snažan D₂- antagonist, uslijed čega se smatra da povoljno djeluje na pozitivne simptome shizofrenije, on u manjoj mjeri utječe na smanjenje motoričke aktivnosti i nastanak katalepsije nego klasični neuroleptici. Zbog uravnoteženog središnjeg antagonizma serotonina i dopamina može se smanjiti vjerojatnost ekstrapiramidalnih nuspojava te proširiti terapijsko djelovanje na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

Klinička djelotvornost

Shizofrenija

Djelotvornost risperidona u kratkotrajnom liječenju shizofrenije utvrđena je u četiri klinička ispitivanja, u trajanju od 4 do 8 tjedana, kojima je obuhvaćeno više od 2500 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterije za shizofreniju. U 6-tjednom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo titraciju doze risperidona do 10 mg/dnevno podijeljeno u dvije doze, risperidon se pokazao boljim u odnosu na placebo prema ukupnom broju bodova na BPRS ljestvici ocjenjivanja (*Brief Psychiatric Rating Scale*). U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana koje je uključivalo primjenu četiri nepromjenjivih doza risperidona (2, 6, 10 i 16 mg/dnevno podijeljeno u dvije doze), sve 4 doze risperidona pokazale su se boljima u odnosu na placebo prema ukupnom zbroju bodova na PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) ljestvici za procjenu učinka na pozitivne i negativne simptome shizofrenije. U 8-tjednom kliničkom ispitivanju u kojem je uspoređivano 5 nepromjenjivih doza risperidona (1, 4, 8, 12 i 16 mg/dan, podijeljeno u dvije doze), skupine liječene s 4, 8 i 16 mg risperidona dnevno imale su bolji rezultat od skupine liječene s 1 mg risperidona prema ukupnom PANSS zbroju. U 4-tjednom placebo kontroliranom usporednom kliničkom ispitivanju u kojem su uspoređivane dvije nepromjenjive doze risperidona (4 i 8 mg/dnevno, primijenjeno jednom dnevno), obje doze risperidona pokazale su se boljima u odnosu na placebo u nekoliko parametara PANSS ljestvice, uključujući ukupni broj bodova te mjeru odgovora (>20% -tno smanjenje zbroja na PANSS ljestvici). U dugotrajnijem ispitivanju, odrasli ambulantno liječeni bolesnici koji su zadovoljavali DSM-IV kriterij za shizofreniju i koji su bili klinički stabilni najmanje 4 tjedna uz primjenu nekog antipsihotika, randomizirani su u 2 skupine, jedna koja je dobivala risperidon 2 do 8 mg/dnevno i druga koja je dobivala haloperidol, te promatrani u razdoblju

od 1 do 2 godine u cilju praćenja relapsa. U skupini koja je bila liječena risperidonom vrijeme do pojave relapsa bilo je značajno dulje nego u skupini liječenoj haloperidolom.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

Djelotvornost monoterapije risperidonom u akutnom liječenju maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I, pokazana je u tri dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja monoterapije kojima je obuhvaćeno približno 820 bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I prema kriterijima DSM IV klasifikacije. U ta tri ispitivanja, liječenje risperidonom u dozi od 1 mg do 6 mg/dnevno (početna doza od 3 mg u dva ispitivanja te 2 mg u jednom ispitivanju) pokazalo je značajno bolje rezultate u odnosu na placebo u prethodno definiranom primarnom ishodu, tj. promjeni ukupnog zbroja prema YMRS ljestvici ocjenjivanja (Young Mania Rating Scale) u 3. tjednu u odnosu na početne vrijednosti. Rezultati procjenjivanja djelotvornosti s obzirom na sekundarne parametre za procjenu uspjeha liječenja bili su u skladu s onima za primarni ishod. Postotak bolesnika u kojih je nakon 3. tjedna liječenja zabilježeno smanjenje ukupnog broja bodova na YMRS ljestvici za $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti bio je značajno veći u skupini koja je dobivala risperidon nego u skupini koja je dobivala placebo. Jedno od ta tri klinička ispitivanja uključivalo je skupinu koja je bila liječena haloperidolom, kao i 9-tjednu dvostruko slijepu fazu održavanja. Djelotvornost je bila održana tijekom cijelog razdoblja održavanja. Promjene YMRS zbroja u odnosu na početne vrijednosti pokazale su kontinuirano poboljšanje i bile su usporedive za risperidon i haloperidol u 12. tjednu.

Djelotvornost risperidona kao dodatne terapije uz stabilizatore raspoloženja u liječenju akutne manije potvrđena je u jednom od dva dvostruko slijepa klinička ispitivanja u trajanju od 3 tjedna kojima je obuhvaćeno 300 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterije za dijagnozu bipolarnog poremećaja tipa I. U prvom 3-tjednom ispitivanju risperidon, primijenjen u dozi od 1 do 6 mg/dnevno s početnom dozom od 2 mg dnevno, kao dodatak litiju ili valproatu, pokazao je bolji rezultat od monoterapije valproatom ili litijem u prethodno definiranom primarnom ishodu, tj. promjeni ukupnog broja bodova na YMRS ljestvici u 3. tjednu u odnosu na početne vrijednosti. U drugom 3-tjednom ispitivanju risperidon, u dozi od 1 do 6 mg/dnevno s početnom dozom od 2 mg, kao dodatak litiju, valproatu ili karbamazepinu nije pokazao bolji rezultat od monoterapije litijem, valproatom ili karbamazepinom u sniženju ukupnog YMRS zbroja. Moguće objašnjenje lošijeg rezultata u ovom ispitivanju je pojačani klirens risperidona i 9- hidroksirisperidona zbog djelovanja karbamazepina, s posljedičnim sniženjem koncentracije risperidona i 9- hidroksirisperidona na supertapijske vrijednosti. Kada je karbamazepinska skupina isključena u *post-hoc* analizi, risperidon u kombinaciji s litijem ili valproatom pokazao je bolji rezultat od monoterapije litijem ili valproatom u smanjenju ukupnog broja bodova na YMRS ljestvici.

Perzistentna agresivnost u demenciji

Djelotvornost risperidona u liječenju bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (BPSD), koji uključuju poremećaje ponašanja kao što su agresivnost, agitacija, psihoze, pretjerana aktivnost i afektivne poremećaje, prikazana je u tri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja kojima je obuhvaćeno 1150 starijih bolesnika s umjerenom do teškom demencijom. Jedno ispitivanje uključilo je nepromjenjive doze risperidona od 0,5, 1 i 2 mg/dnevno. Dva klinička ispitivanja s promjenjivom dozom uključivala su skupine liječene risperidonom u rasponima od 0,5 do 4 mg/dnevno te 0,5 do 2 mg/dnevno. Risperidon je pokazao statistički značajnu i klinički važnu učinkovitost u liječenju agresivnosti i manje konzistentnu u liječenju agitacije i psihoze u starijih bolesnika s demencijom prema BEHAVEAD ljestvici ocjenjivanja (*Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*) i CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*). Terapijski učinak risperidona bio je neovisan o MMSE (Mini-Mental State Examination) zbroju (i posljedično o težini demencije), sedativnom učinku risperidona, prisutnosti ili odsutnosti psihoze te o vrsti demencije: Alzheimerove, vaskularne ili kombinirane (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Poremećaj ponašanja

Djelotvornost risperidona u kratkotrajnom liječenju poremećaja ponašanja pokazana je u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja kojima je obuhvaćeno približno 240 bolesnika u dobi od 5 do 12 godina s dijagnosticiranim disruptivnim poremećajem ponašanja (DBP) prema DSM-IV kriterijima te graničnim intelektualnim sposobnostima ili blagom do umjerenom mentalnom retardacijom/poremećajem učenja. U tim se ispitivanjima, risperidon u dozi od 0,02 do

0,06 mg/kg/dnevno pokazao značajno boljim od placeba u primarnom ishodu prethodno definiranim kao promjena zbroja bodova u odnosu na početne vrijednosti u 6. tjednu za parametar „poremećaj ponašanja“ prema N-CBRF (Nisonger-Child Behaviour Rating Form) ljestvici ocjenjivanja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Risperidon se metabolizira u 9- hidroksirisperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon (vidjeti dio *Biotransformacija i eliminacija*).

Apsorpcija

Risperidon se nakon oralne primjene u potpunosti apsorbira i unutar 1 do 2 sata postiže vršne koncentracije u plazmi. Apsolutna oralna bioraspoloživost risperidona iznosi 70% (CV=25%). Relativna oralna bioraspoloživost risperidona iz tablete iznosi 94% (CV=10%) u usporedbi s otopinom. Hrana ne utječe na apsorpciju risperidona, stoga se može uzimati neovisno o unosu hrane. U većini bolesnika stanje dinamičke ravnoteže risperidona postiže se unutar 1 dana, a stanje dinamičke ravnoteže 9-hidroksirisperidona unutar 4-5 dana od primjene.

Distribucija

Distribucija risperidona je brza. Volumen distribucije iznosi 1-2 l/kg. Risperidon se u plazmi veže na albumin i alfa₁-kiselu glikoprotein. Vežanje risperidona na proteine plazme iznosi 90%, a 9-hidroksirisperidona 77%.

Biotransformacija i eliminacija

Risperidon se metabolizira pomoću izoenzima citokroma CYP2D6 u 9-hidroksirisperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksirisperidon čine aktivnu frakciju s antipsihotičkim učinkom. CYP2D6 podložan je genetskom polimorfizmu. Brzi CYP2D6 metabolizatori brzo pretvaraju risperidon u 9-hidroksirisperidon, dok ga slabi metabolizatori pretvaraju znatno sporije. Unatoč tome što brzi metabolizatori imaju manju koncentraciju risperidona i veću 9-hidroksirisperidona od slabih metabolizatora, farmakokinetika kombinacije risperidona i 9-hidroksirisperidona (tj. aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom), nakon jedne i ponovljenih doza slična je u jakih i slabih metabolizatora CYP2D6.

Drugi metabolički put risperidona je N-dealkilacija. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da risperidon u klinički relevantnoj koncentraciji ne inhibira značajno metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem citokrom P450 izoenzima, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. Tjedan dana nakon primjene, 70% doze izluči se urinom i 14% stolicom. U urinu, risperidon i 9-hidroksirisperidon čine 35-45% oralno primijenjene doze. Ostalo su inaktivni metaboliti. Nakon oralne primjene u psihotičnih bolesnika, poluvrijeme eliminacije risperidona iznosi oko 3 sata. Poluvrijeme eliminacije 9-hidroksirisperidona i aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom iznosi 24 sata.

Linearnost

Kod primjene doza koje su unutar terapijskog raspona, koncentracije risperidona u plazmi razmjerne su dozi.

Stariji bolesnici, bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje jedne doze risperidona nakon oralne primjene pokazalo je da je u starijih bolesnika koncentracija aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom u plazmi viša u prosjeku za 43%, poluvrijeme eliminacije dulje za 38%, a klirens aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom manji za 30%.

U odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega klirens aktivne frakcije je iznosio ~48% od klirensa u zdravih mladih odraslih osoba. U odraslih bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem klirens aktivne frakcije je iznosio ~31% od klirensa u zdravih mladih odraslih osoba. Poluvijek aktivne frakcije iznosilo je 16,7 sati u mladih odraslih osoba, 24,9 sati u odraslih s umjerenim oštećenjem bubrega (ili ~1,5 puta duži od onog u zdravih mladih odraslih osoba) te 28,8 sati u onih s teškim oštećenjem bubrega (ili ~1,7 puta duži od onog u zdravih mladih odraslih osoba).

U bolesnika s oštećenjem jetre, koncentracija risperidona u plazmi bila je normalna, ali je srednja vrijednost slobodne frakcije risperidona u plazmi bila povišena za oko 37,1%. Oralni klirens i poluvrijeme eliminacije risperidona i njegove aktivne frakcije u odraslih s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre nisu se značajno razlikovali u odnosu na one u zdravih mladih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika risperidona i 9-hidroksirisperidona te aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom u djece slična je kao i u odraslih.

Spol, rasa i pušenje

Analiza farmakokinetike u različitim populacijama pokazala je da spol, rasa ili pušenje ne utječu na farmakokinetiku risperidona ili aktivne frakcije s antipsihotičkim učinkom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima (sup)kronične toksičnosti, u kojima je primjena risperidona započeta u spolno nezrelih štakora i pasa, uočeni su o dozi ovisni učinci na genitalni trakt mužjaka i ženki te na mliječne žlijezde. Ovi su učinci bili povezani s povišenom razinom prolaktina u serumu, što je posljedica blokirajućeg učinka risperidona na D₂ dopaminske receptore. Osim toga, ispitivanja na tkivnim kulturama upućuju na to da bi prolaktin mogao stimulirati rast stanica tumora dojke u čovjeka. Risperidon nije bio teratogen za štakore i zečeve. U ispitivanjima reprodukcije s risperidonom na štakorima, primijećene su nuspojave vezane uz ponašanje pri parenju odraslih životinja te uz porođajnu težinu i preživljavanje mladunčadi. U štakora, intrauterina izloženost risperidonu bila je povezana s kognitivnim deficitima u odrasloj dobi. Drugi dopaminski antagonisti, primijenjeni u skotnih životinja, prouzrokovali su negativan učinak na učenje i razvoj motorike potomstva. U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima kojima se davao oralni risperidon, primijećena je povećana smrtnost mladunčadi i zastoj u fizičkom razvoju. U 40-tjednoj studiji na mladim psima kojima se oralno davao risperidon, uočeno je zakašnjelo spolno sazrijevanje. Na temelju AUC-a (površine ispod krivulje), nije bilo utjecaja na rast dugih kostiju u pasa pri izlaganju koncentraciji koja je bila 3,6 puta veća od maksimalne humane izloženosti u adolescenata (1,5 mg/dan). Učinci na duge kosti i spolno sazrijevanje bili su primijećeni pri koncentraciji koja je bila 15 puta veća od maksimalne humane izloženosti u adolescenata.

U nizu testova risperidon nije pokazao genotoksičnost. U ispitivanjima kancerogenosti nakon oralne primjene risperidona u štakora i miševa, primijećeno je povećanje adenoma hipofize (u miševa), endokrinog adenoma pankreasa (u štakora) i adenoma mliječnih žlijezda (u obje vrste životinja). Ovi tumori mogu biti povezani s produljenim dopaminskim D₂-antagonizmom i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih nalaza u glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja na laboratorijskim životinjama pokazala su da visoke doze risperidona mogu uzrokovati produljenje QT intervala, što je bilo povezano s teoretski povećanim rizikom od pojave aritmije tipa *torsade de pointes* u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Risdonal 1 mg filmom obložene tablete

Tabletna jezgra:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena

Film ovojnica:
hidroksipropilceluloza
titanijev dioksid (E171)

Risdonal 2 mg filmom obložene tablete

Tabletna jezgra:
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena

Film ovojnica:
hidroksipropilceluloza
titanijev dioksid (E171)
boja sunset yellow (E110)

Risdonal 3 mg filmom obložene tablete

Tabletna jezgra:
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
boja quinoline yellow (E 104)

Film ovojnica:
hidroksipropilceluloza
titanijev dioksid (E171)
boja quinoline yellow (E 104)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete od 1 mg: 20 (2x10) tableta u PVC/Al blister pakiranju, u kutiji.

Tablete od 2 mg: 60 (6x10) tableta u PVC/Al blister pakiranju, u kutiji.

Tablete od 3 mg: 60 (6x10) tableta u PVC/Al blister pakiranju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Risdonal 1 mg filmom obložene tablete: HR-H-354897168
Risdonal 2 mg filmom obložene tablete: HR-H-798773491
Risdonal 3 mg filmom obložene tablete: HR-H-007998493

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. lipnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. srpnja 2023.