

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rispolept Consta 25 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
Rispolept Consta 37,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
Rispolept Consta 50 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rispolept Consta 25 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem:

Jedna bočica (=65,6 mg mikrosfere) sadrži 25 mg risperidona.

Jedan ml rekonstituirane suspenzije sadrži 12,5 mg risperidona.

Rispolept Consta 37,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem:

Jedna bočica (=98,4 mg mikrosfere) sadrži 37,5 mg risperidona.

Jedan ml rekonstituirane suspenzije sadrži 18,75 mg risperidona.

Rispolept Consta 50 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem:

Jedna bočica (=131,2 mg mikrosfere) sadrži 50 mg risperidona.

Jedan ml rekonstituirane suspenzije sadrži 25 mg risperidona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml rekonstituirane suspenzije sadrži 3 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Bočica s praškom

Bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Napunjena štrcaljka s otapalom za rekonstituciju

Bistra, bezbojna vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rispolept Consta je indiciran za terapiju održavanja u liječenju shizofrenije kod bolesnika koji su trenutno stabilizirani oralnim antipsihotikom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Početna doza:

Za većinu bolesnika preporučena doza je 25 mg intramuskularno, svaka dva tjedna. Kod bolesnika koji su na stabilnoj dozi oralnog risperidona tijekom dva tjedna ili dulje, preporučeno je sljedeće: bolesnici liječeni s 4 mg risperidona ili manje, trebaju primiti lijek Rispolept Consta 25 mg, dok bi bolesnici liječeni većim dozama oralnog risperidona trebali primiti veću dozu lijeka Rispolept Consta od 37,5 mg.

Kod bolesnika koji se trenutno ne liječe oralnim risperidonom, treba razmotriti da se prije intramuskularne primjene započne oralno liječenje. Preporučena početna doza je 25 mg lijeka Rispolept Consta, svaka dva tjedna. Za bolesnike na većim dozama oralnih antipsihotika, potrebno je razmotriti veću dozu lijeka Rispolept Consta od 37,5 mg.

Tijekom tri tjedna nakon primjene prve injekcije Rispolept Conste, mora biti osigurana dodatna antipsihotička terapija oralnim risperidonom ili prethodno korištenim antipsihotikom (vidjeti dio 5.2. Farmakokinetička svojstva).

Rispolept Consta se ne smije primjenjivati u slučaju akutne egzacerbacije shizofrenije ukoliko nije osigurana dostatna pokrivenost oralnim risperidonom ili prethodno korištenim antipsihotikom tijekom tri tjedna od primjene prve injekcije Rispolept Conste.

Doza održavanja:

Za većinu bolesnika preporučena doza je 25 mg intramuskularno, svaka dva tjedna. Nekim bolesnicima koristiti će veće doze od 37,5 mg ili od 50 mg. Doza lijeka može se povećati nakon četiri tjedna od primjene prethodne doze (ne češće). Klinički učinak povećane doze može se primijetiti tek tri tjedna nakon primjene prve injekcije veće doze. Tijekom kliničkih ispitivanja nije primijećena dodatna korist uz primjenu 75 mg. Doze više od 50 mg svaka dva tjedna se ne preporučuju.

Starije osobe

Prilagodba doze nije potrebna. Preporučena doza je 25 mg intramuskularno, svaka dva tjedna. Kod bolesnika koji trenutno ne uzimaju risperidon oralno, preporučena doza je 25 mg Rispolept Conste, svaka dva tjedna. Kod bolesnika koji su na stabilnoj dozi oralnog risperidona tijekom dva tjedna ili dulje, preporučeno je sljedeće: bolesnici liječeni s 4 mg risperidona ili manje, trebali bi primiti Rispolept Constu 25 mg, dok bi bolesnici liječeni većim dozama oralnog risperidona trebali primiti veću dozu Rispolept Conste od 37,5 mg.

Dostatna peroralna antipsihotička terapija mora biti osigurana tijekom tri tjedna od primjene prve injekcije Rispolept Conste (vidjeti dio 5.2.). Klinički podaci o primjeni Rispolept Conste kod starijih bolesnika su ograničeni. Potreban je oprez kod primjene Rispolept Conste kod starijih osoba.

Oštećenje bubrega i jetre

Primjena Rispolept Conste nije ispitivana kod bolesnika s oštećenjem jetrene, odnosno bubrežne funkcije.

Ukoliko se pokaže potreba za primjenom Rispolept Conste kod ove skupine bolesnika, preporuča se početna doza od 0,5 mg oralno primijenjenog risperidona dva puta dnevno tijekom prvog tjedna. Drugi tjedan može se dati 1 mg dva puta dnevno ili 2 mg jednom dnevno. Ukoliko bolesnik dobro podnosi dozu od najmanje 2 mg dnevno oralnog risperidona, može se primijeniti injekcija Rispolept Conste od 25 mg svaka dva tjedna.

Dostatna peroralna antipsihotička terapija mora biti osigurana tijekom tri tjedna od primjene prve injekcije Rispolept Conste (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rispolept Consta u djece u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Rispolept Consta se mora primijeniti svaka dva tjedna, putem duboke intramuskularne injekcije u deltoidno ili glutealno područje, uz korištenje odgovarajuće priložene sigurnosne igle. Za primjenu injekcije u

deltoidno područje upotrebljava se igla veličine jednog inča (25 mm), a injekcija se primjenjuje naizmjenično u jednu pa drugu ruku. Za primjenu injekcije u glutealno područje, upotrebljava se igla veličine 2 inča (51 mm), injekcija se primjenjuje naizmjenično u dvije strane stražnjice. Ne smije se primjenjivati intravenski (vidjeti dio 4.4. i 6.6.).

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

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

Kod bolesnika koji prethodno nisu uzimali risperidon, preporuča se prije prve primjene Rispolept Conste, dokazati podnošljivost oralno primijenjenog risperidona (vidjeti dio 4.2.).

Stariji bolesnici s demencijom

Primjena Rispolept Conste nije ispitivana kod starijih bolesnika s demencijom, stoga nije indiciran za tu skupinu bolesnika. Nije dopuštena upotreba Rispolept Conste za liječenje poremećaja ponašanja vezanih uz demenciju.

Povećana stopa mortaliteta u starijih bolesnika s demencijom

Meta analizom 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja atipičnih antipsihotika, uključujući i oralni Rispolept, kod starijih bolesnika s demencijom, primijećen je povećani mortalitet u odnosu na placebo skupinu. U placebo kontroliranim ispitivanjima s Rispoleptom u spomenutoj populaciji, incidencija mortaliteta bila je 4,0% kod bolesnika liječenih Rispoleptom, u odnosu na 3,1% u placebo skupini. Omjer šansi (95% točnosti u intervalu pouzdanosti) bio je 1,21 (0,7; 2,1). Srednja dob bolesnika koji su umrli bila je 86 godina (raspon od 67 do 100). Podaci iz dvaju velikih opservacijskih ispitivanja pokazali su da stariji ljudi s demencijom, koji se liječe tipičnim antipsihoticima, također imaju nešto povećan rizik od smrtnog ishoda (u usporedbi s onima koji se ne liječe). Ne postoji dovoljno podataka koji bi dali čvrsti dokaz točnog značenja ovog rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat. Stupanj do kojeg ovi nalazi povećanog mortaliteta u opservacijskim ispitivanjima mogu biti pripisani antipsihotičkim lijekovima u odnosu na karakteristike bolesnika, nije razjašnjen.

Korištenje u kombinaciji s furosemidom

U placebom kontroliranim ispitivanjima oralno primijenjenog Rispolepta kod starijih bolesnika s demencijom, primijećena je viša incidencija mortaliteta kod bolesnika liječenih furosemidom u kombinaciji s risperidonom (7,3%; srednja dob 89 godina; raspon 75-97 godina), nego kod bolesnika liječenih 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 kod bolesnika liječenih furosemidom u kombinaciji s risperidonom primijećen je u dva od četiri klinička ispitivanja. Istodobna primjena risperidona i drugih diuretika (uglavnom tijazidnih diuretika korištenih u nižim dozama) nije bila povezana sa sličnim pojavama.

Nije pronađen patofiziološki mehanizam koji bi objasnio ove nalaze, a jednako tako nije pronađen ni konzistentan uzrok smrti. Unatoč tome, prije odluke o primjeni same terapije neophodan je oprez, kao i prethodna procjena koliko korisni učinci ove kombinirane terapije ili terapije kombinirane s drugim potentnim diureticima nadilaze rizike. Nije primijećena povećana incidencija mortaliteta kod bolesnika koji su uzimali druge diuretike u kombinaciji s risperidonom. Neovisno o vrsti liječenja, dehidracija je bila faktor rizika za mortalitet te se stoga mora pažljivo izbjegavati kod starijih bolesnika s demencijom.

Cerebrovaskularni štetni događaji (CVAE)

U randomiziranim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima s određenim atipičnim antipsihoticima u bolesnika s demencijom, primijećena je približno 3 puta veća incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja. Skupni podaci dobiveni iz šest placebom kontroliranih ispitivanja s Rispleptom kod pretežno starijih bolesnika (> 65 godina) s demencijom pokazala su da su se cerebrovaskularni štetni događaji

(ozbiljni i ne-ozbiljni te kombinirani) pojavili kod 3,3% (33/1009) bolesnika liječenih risperidonom i kod 1,2% (8/712) bolesnika u placebo skupini. Omjer šansi (95% točnosti u intervalu pouzdanosti) bio je 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizam nastanka ovog povećanog rizika nije poznat. Povećani rizik ne može biti isključen i za druge antipsihotike ili drugu populaciju bolesnika. Rispolept Consta se mora primijenjivati s oprezom kod bolesnika s faktorima rizika za moždani udar.

Ortostatska hipotenzija

Risperidon djeluje kao alfa-blokator, stoga može uzrokovati (ortostatsku) hipotenziju, naročito u početnom razdoblju primjene. Nakon stavljanja lijeka na tržište (postmarketing) uočena je klinički značajna hipotenzija u bolesnika koji su uz risperidon uzimali i antihipertenzive. Kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. srčano zatajenje, infarkt miokarda, smetnje provođenja, dehidracija, hipovolemija ili cerebrovaskularna bolest) risperidon se mora primijenjivati s oprezom. Ukoliko klinički značajna ortostatska hipotenzija potraje, potrebno je procijeniti odnos moguće koristi i rizika za nastavak primjene Rispolept Conste.

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

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

Bolesnike s klinički značajnim sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazavana lijekovima, se mora pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak uzimanja lijeka Rispolept Consta.

Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom se mora 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 < $1 \times 10^9/l$) moraju prestati uzimati Rispolept Constu, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka.

Tardivna diskinezija/ Ekstrapiramidalni simptomi (TD/EPS)

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

U bolesnika koji istodobno uzimaju psihostimulans (npr. metilfenidat) i risperidon potreban je oprez, jer se prilikom prilagodbe doziranja jednog ili oba lijeka mogu pojaviti ekstrapiramidalni simptomi. Preporučeno je postupno ukidanje liječenja psihostimulansima (vidjeti dio 4.5.).

Maligni neuroleptični sindrom (NMS)

Zabilježeno je da se uz primjenu antipsihotika može javiti maligni neuroleptični sindrom, koji je karakteriziran hipertermijom, rigiditetom miškulature, autonomnom nestabilnošću, promijenjenim stanjem svijesti i povišenim vrijednostima serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. U tom slučaju se mora prekinuti primjena svih antipsihotika, uključujući i Rispolept Constu.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Potrebno je procijeniti koliko korisni učinci primjene antipsihotika, uključujući i Rispolept Constu, kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću ili "Lewy bodies" demencijom (DLB), nadilaze rizike. Parkinsonova bolest može se pogoršati uz primjenu risperidona. Obje grupe bolesnika mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičnog sindroma i mogu biti pojačano osjetljivi na antipsihotike (ovi bolesnici su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja). Povećana osjetljivost na antipsihotike, osim ekstrapiramidalnim simptomima, može se manifestirati simptomima poput kofuzije, tuposti i posturalne nestabilnosti s čestim padovima.

Reakcije preosjetljivosti

Iako se prije početka liječenja RISPOLEPT CONSTOM mora uspostaviti podnošljivost s oralnim risperidonom, tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljene anafilaktičke reakcije u bolesnika koji su prethodno dobro podnosili oralni risperidon (vidjeti dio 4.2. i 4.8.).

Ako se pojave reakcije preosjetljivosti, prekinite primjenu RISPOLEPT CONSTE; uvedite opće potporne mjere sukladno redovnoj kliničkoj praksi i pratite bolesnika dok se znakovi i simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.3. i 4.8.).

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa bili su prijavljeni tijekom liječenja Rispolept Constom. U nekim slučajevima, prijavljeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što bi moglo biti predisponirajući čimbenik. Povezanost s ketoacidozom prijavljena je vrlo rijetko, a dijabetička koma rijetko. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama kod primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući Rispolept Constu, mora se pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom mora se redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje tjelesne težine prijavljeno je pri uzimanju Rispolept Conste. Tjelesnu težinu potrebno je redovito kontrolirati.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je česta nuspojava liječenja RISPOLEPT CONSTOM. Određivanje razine prolaktina u plazmi preporuča se u bolesnika koji pokazuju moguće nuspojave vezane uz prolaktin (npr. ginekomastiju, poremećaje menstrualnog ciklusa, anovulaciju, poremećaje plodnosti, smanjen libido, erektilnu disfunkciju, galaktoreju).

Ispitivanja na kulturama stanica upućuju na to da bi prolaktin mogao stimulirati rast stanica tumora dojke kod ljudi. Iako jasna povezanost s primjenom antipsihotika do sada nije bila pokazana u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima, potreban je oprez kod bolesnika s relevantnom poviješću bolesti. Rispolept Consta se mora primijenjivati s oprezom kod bolesnika kod kojih je već prisutna hiperprolaktinemija te kod bolesnika s mogućim prolaktin ovisnim tumorom.

Produljenje QT intervala

Produljenje QT intervala vrlo je rijetko prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se risperidon propisuje bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju kardiovaskularne bolesti, kod bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljeni QT interval, kod bolesnika s bradikardijom ili poremećajem elektrolita (hipokalemija, hipomagnezemija) jer sva navedena stanja mogu povećati rizik aritmogenog učinka. Oprez je potreban i u slučaju istodobne primjene lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval.

Konvulzije

Rispolept Constu je potrebno primijenjivati s oprezom kod bolesnika s konvulzijama u povijesti bolesti ili s drugim stanjima koja potencijalno snižavaju konvulzivni prag.

Prijapizam

Zbog svog alfa adrenergičkog blokirajućeg učinka Rispolept Consta može uzrokovati prijavizam.

Reguliranje tjelesne temperature

Antipsihotici mogu poremetiti sposobnosti organizma da smanji tjelesnu temperaturu. Potreban je oprez kod propisivanja Rispolept Conste bolesnicima koji će biti izloženi uvjetima koji pridonose povišenju tjelesne temperature, npr. intenzivno vježbanje, izlaganje visokoj temperaturi, istodobna primjena lijekova s antikolinergičnim djelovanjem ili bi mogli biti izloženi uvjetima dehidracije.

Venska tromboembolija

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) u bolesnika liječenih antipsihoticima. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečeni rizik za nastanak venske tromboembolije, potrebno

je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju prije ili tijekom liječenja Rispolept Constom te je potrebno 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 Rispolept Constu (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik za nastanak komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prije operativnog 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.

Antiemetski učinak

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

Oštećenje bubrega ili jetre

Iako su bila provedena ispitivanja oralnog risperidona, Rispolept Consta nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre. Potreban je oprez kad se Rispolept Consta propisuje ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Primjena

Potreban je oprez kako bi se izbjegla nenamjerna primjena injekcije Rispolept Conste u krvnu žilu.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije Rispolept Conste s drugim lijekovima uz istodobnu primjenu drugih lijekova nisu sustavno procijenjene. Podaci o interakcijama lijekova navedeni u ovom dijelu temelje se na ispitivanjima s oralnim Rispoleptom.

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, poput antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricikličkih antidepresiva (npr. amitriptilin), tetracikličkih antidepresiva (npr. maprotilin), nekih antihistaminika, drugih antipsihotika, nekih antimalarika (npr. kinin i meflokin), te s lijekovima koji uzrokuju neravnotežu elektrolita (hipokalemija, hipomagnezemija), bradikardiju ili onima koji inhibiraju jetreni metabolizam risperidona. Ovaj je popis indikativan, a ne iscrpan.

Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav i alkohol

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

Levodopa i agonisti dopamina

Rispolept Consta može antagonizirati učinke levodope i ostalih dopaminskih agonista. Ako se ova kombinacija smatra neophodnom, posebno u završnom stadiju Parkinsonove bolesti, trebalo bi propisati najnižu učinkovitu dozu svakog lijeka.

Lijekovi s hipotenzivnim učincima

Nakon stavljanja lijeka na tržište primijećena je klinički značajna hipotenzija kod istodobne primjene risperidona i antihipertenzivne terapije.

Psihostimulansi

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i risperidona može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma prilikom promjene u terapiji jednog ili oba lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Interakcije povezane s farmakokinetikom

Risperidon se uglavnom metabolizira putem CYP2D6, te u manjoj mjeri putem CYP3A4. I risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksirisperidon su supstrati 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 antipsihotičnim učinkom.

Snažni CYP2D6 inhibitori

Istodobna primjena Rispolett Conste sa snažnim CYP2D6 inhibitorima može povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali manje koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Više doze snažnog CYP2D6 inhibitora mogu povećati koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim 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 Rispolett Conste.

CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori

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

CYP3A4 i/ili P-gp induktori

Istodobna primjena Rispolett Conste sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp induktorom može sniziti plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom. Prilikom započinjanja ili prekida istodobne primjene karbamazepina ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp induktora, liječnik mora ponovno procijeniti doziranje Rispolett Conste. 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 za proteine

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Primjeri

Primjeri lijekova koji potencijalno mogu stupiti u interakciju ili za koje se pokazalo da ne stupaju u interakciju s risperidonom navedeni su ispod:

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku risperidona

Antibakterijski lijekovi:

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

Antikolinesteraze:

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

Antiepileptici:

- pokazalo se da karbamazepin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, snižava plazmatske koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom. Slični učinci mogu se opaziti s npr. fenitoinom i fenobarbitalom, koji također induciraju jetrene CYP3A4 enzime kao i P-glikoprotein.
- topiramatom je umjerenom smanjio bioraspoloživost risperidona, ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Stoga, ova interakcija vjerojatno neće biti od kliničkog značaja.

Antifungici:

- itrakonazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je plazmatske koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičnim 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:

- fenotijazini mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali ne i aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.

Antiviroici:

- inhibitori proteaze: Nisu dostupni podaci iz službenog ispitivanja; međutim, budući da je ritonavir snažni CYP3A4 inhibitor i slabi CYP2D6 inhibitor, ritonavir i ritonavirirom pojačani inhibitori proteaze potencijalno povećavaju koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom.

Beta blokatori:

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

Blokatori kalcijevih kanala:

- verapamil, umjereni inhibitor CYP3A4 i P-gp, povećava plazmatsku koncentraciju risperidona i aktivne frakcije s antipsihotičnim 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 antipsihotičnim učinkom.

SSRI i triciklički antidepresivi:

- fluoksetin, snažni CYP2D6 inhibitor, povećava plazmatsku koncentraciju risperidona, ali manje koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom.
- paroksetin, snažni CYP2D6 inhibitor, povećava plazmatske koncentracije risperidona, ali pri dozama do 20 mg/dan, manje koncentraciju aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Međutim, više doze paroksetina mogu povećati koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim učinkom.

- triciklički antidepresivi mogu povećati plazmatske koncentracije risperidona, ali ne i koncentracije aktivne frakcije s antipsihotičnim učinkom. Amitriptilin ne utječe na farmakokinetiku risperidona ili aktivne frakcije s antipsihotičnim 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 antipsihotičnim učinkom. Međutim, doze sertralina ili fluvoksamina više od 100 mg/dan mogu povisiti koncentracije aktivne frakcije risperidona s antipsihotičnim 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 furosemda:

- furosemid: Vidjeti dio 4.4., vezano uz povećani mortalitet u starijih bolesnika s demencijom koji istodobno primaju furosemid.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka vezanih uz primjenu risperidona kod trudnica.

Risperidon nije bio teratogen u ispitivanjima kod životinja, ali su uočene druge vrste reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće bila izložena antipsihoticima (uključujući Rispolept Consta), postoji rizik od nastanka nuspojava, uključuju ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja, koje mogu varirati po težini i trajanju nakon rođenja. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Zbog toga se novorođenčad mora pažljivo nadzirati.

Risplept Consta se u trudnoći smije koristiti samo ukoliko je to jasno neophodno.

Dojenje

U istraživanjima na životinjama uočeno je kako se risperidon i 9-hidroksirisperidon izlučuju u mlijeko. Također je uočeno kako se risperidon i 9-hidroksirisperidon u malim količinama izlučuju i u humano mlijeko. Nema podataka o nuspojavama kod dojene djece. Stoga se mora procijeniti korist dojenja naspram potencijalnog rizika za dijete.

Plodnost

Kao i drugi lijekovi koji antagoniziraju dopaminske D2 receptore, Risplept Consta podiže razinu prolaktina. Hiperprolaktinemija može suprimirati hipotalamički hormon GnRH i tako dovesti do smanjene sekrecije gonadotropina iz hipofize. Smanjujući gonadalnu steroidogenezu i u ženskih bolesnica i u muških bolesnika ovo povratno može inhibirati reproduktivnu funkciju.

U nekliničkim ispitivanjima nisu uočeni relevantni učinici.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rispolept Consta malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog potencijalnog učinka na živčani sustav i vid (vidjeti dio 4.8.). Stoga se bolesnicima mora savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima sve dok njihova osobna reakcija na ovaj lijek nije poznata.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave (s incidencijom $\geq 1/10$) su: nesаница, anksioznost, glavobolja, infekcija gornjeg dišnog sustava, parkinsonizam i depresija.

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

Nakon stavljanja lijeka u promet bile su prijavljene ozbiljne reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući nekrozu, apsces, celulitis, ulkus, hematom, cistu i nodul. Učestalost ovih nuspojava nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Izolirani slučajevi zahtjevali su kiruršku intervenciju.

Slijede nuspojave koje su dobivene iz kliničkih ispitivanja te posmarketinškog iskustva s risperidonom prema kategoriji učestalosti procijenjenoj u kliničkim ispitivanjima Rispolept Conste. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U svakoj grupi učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

Klasa organskog sustava	Nuspojava na lijek					
	Učestalost					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjeg dišnog sustava	pneumonija, bronhitis, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava, gripa	infekcija dišnog sustava, cistitis, infekcija uha, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, infekcija, lokalizirana infekcija, virusna infekcija, akarodermatitis, supkutani apsces			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	snižen broj bijelih krvnih stanica, trombocitopenija, snižen hematokrit	agranulocitoza ^c , neutropenija, povišen broj eozinofila		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktička reakcija ^c		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^a	prisutnost glukoze u urinu	neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona		
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, povećana težina, pojačan apetit, smanjena težina, smanjen apetit	dijabetes melitus ^b , anoreksija, povišeni trigliceridi u krvi, povišen kolesterol u krvi	intoksikacija vodom ^c , hipoglikemija, hiperinzulinemija ^c , polidipsija	dijabetička ketoacidoza	

Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^d , depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, agitacija, smanjen libido	manija, stanje konfuzije, anorgazmija, nervoza, noćne more	katatonija, somnambulizam, poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem, afektivna tupost		
Poremećaji živčanog sustava	parkinsonizam ^d , glavobolja	sedacija/somnolencija, akatzija ^d , distonija ^d , omaglica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, gubitak svijesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptični maligni sindrom, cerebrovaskularni poremećaj, neodgovaranje na podražaje, smanjena razina svijesti, dijabetička koma, titubacija glave		
Poremećaji oka		zamagljen vid	konjunktivitis, suho oko, pojačana lakrimacija, okularna hiperemija	okluzija retinalne arterije, glaukom, poremećaj kretanja očiju, preokretanje očiju, fotofobija, kraste na rubu vjeđe, sindrom meke šarenice (intraoperacijski) ^e		
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu			
Srčani poremećaji		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogramu, palpitacije	sinusna aritmija		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, hipertenzija	ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, crvenilo uz osjećaj vrućine		

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		dispneja, faringolaringealna bol, kašalj, nazalna kongestija	hiperventilacija, kongestija dišnog sustava, piskanje, epistaksa	sindrom apneje za vrijeme spavanja, aspiracijska pneumonija, kongestija pluća, krepitacije, disfonija, respiratorni poremećaj		
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, gastroenteritis, proljev, dispepsija, suha usta, zubobolja	inkontinencija stolice, disfagija, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija crijeva, otečen jezik, fekaloma, heilitis	ileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	pruritus, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, promjena boje kože, akne, seboroični dermatitis	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, urtikarija, hiperkeratoza, perut, poremećaj kože, kožne lezije	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ^c
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazmi, mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgiya	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bol u vratu	rabdomioliza, abnormalno držanje		
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, amenoreja, galaktoreja	poremećaj ejakulacije, zakašnjela menstruacija, poremećaj menstruacije ^d , ginaekomastija, spolna disfunkcija, bol u dojkama, nelagoda u dojkama, vaginalni iscjedak	prijapizam ^c , nabreklost dojki, povećanje dojki, iscjedak iz dojki		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edemi ^d , pireksija, bol u prsištu, astenija, umor, bol, reakcija na mjestu primjene injekcije	edem lica, zimica, povišena tjelesna temperatura, abnormalan hod, žeđ, nelagoda u prsištu, malaksalost,	hipotermija, snižena tjelesna temperatura, periferna		

			nenormalni osjećaj, induracija ^c	hladnoća, sindrom ustezanja lijeka, nelagoda		
Poremećaji jetre i žuči		povišene transaminaze, povišena gama-glutamilttransferaza	povišeni jetreni enzimi	žutica		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		pad	proceduralna bol			

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

^b U placebo-kontroliranim ispitivanjima dijabetes melitus bio je prijavljen u 0,18% ispitanika liječenih risperidonom u usporedbi sa stopom od 0,11% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,43% kod svih ispitanika liječenih risperidonom.

^c Nije primijećeno u kliničkom ispitivanjima s Rispolept Conston, ali je primijećeno s risperidonom nakon stavljanja u promet.

^d Ekstrapiramidalni poremećaj može se javiti kao: **parkinsonizam** (hipersekreција slinе, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, fenomen “zupčaste ukočenosti” (eng. *cogwheel rigidity*), bradikinezija, hipokinezija, izraz lica u obliku maske, mišićna napetost, akinezija, nuhalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam te abnormalni glabelarni refleks, parkinsonični tremor u mirovanju), **akatzija** (akatzija, nemir, hiperkinezija te sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetoza, atetoza te mioklonus), distonija. **Distonija** uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakture mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus odnosno Pisa sindrom, spazam jezika te trismus. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidalnog porijekla. **Insomnija** uključuje inicijalnu insomniju, srednju insomniju. **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 iznad navedene nuspojave, slijedeće nuspojave zabilježene su pri uzimanju lijekova s paliperidonom te se mogu očekivati uz Risplept Constu.

Srčani poremećaji

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Anafilaktička reakcija

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljeni slučajevi anafilaktičkih reakcija nakon primjene injekcije Risplept Conste u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon (vidjeti dio 4.4.).

Učinak razreda lijekova

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

Venska tromboembolija

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući i slućajeve plućne embolije i duboke venske tromboze, kod primjene antipsihotika (nepoznata učestalost nuspojave).

Povećanje tjelesne težine

Tijekom 12-mjesečnog dvostruko slijepog placebom kontroliranog ispitivanja, 9% bolesnika liječenih Rispolept Constom na kraju ispitivanja imalo je porast tjelesne težine od $\geq 7\%$, u usporedbi sa 6% bolesnika liječenih placebom. Tijekom jednogodišnjeg otvorenog ispitivanja Rispolept Conste, promjena u tjelesnoj težini pojedinih bolesnika bila je uglavnom unutar $\pm 7\%$ od početne vrijednosti; 25% bolesnika imalo je porast tjelesne težine od $\geq 7\%$.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Iako je manje vjerojatno predoziranje parenteralnim u odnosu na oralni oblik lijeka, prikazani su raspoloživi podaci vezani uz oralni oblik.

Simptomi

Općenito, prijavljeni znakovi i simptomi 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 *torsade de pointes* bila je prijavljena u vezi s istodobnim predoziranjem Rispoleptom i paroksetinom.

U slučaju akutnog predoziranja, treba razmotriti mogućnost da se radi o većem broju korištenih lijekova.

Liječenje

Potrebno je osigurati i održavati prohodnost dišnih puteva te omogućiti odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju. Odmah treba započeti s praćenjem kardiovaskularne funkcije, uključujući i trajno elektrokardiografsko praćenje, kako bi se otkrile moguće aritmije.

Za Rispolept ne postoji specifični antidot. Stoga treba uvesti odgovarajuće potporne mjere. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama kao što je intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. U slučaju jakih ekstrapiramidalnih simptoma, treba primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika treba dalje strogo liječnički nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX08.

Mehanizam djelovanja

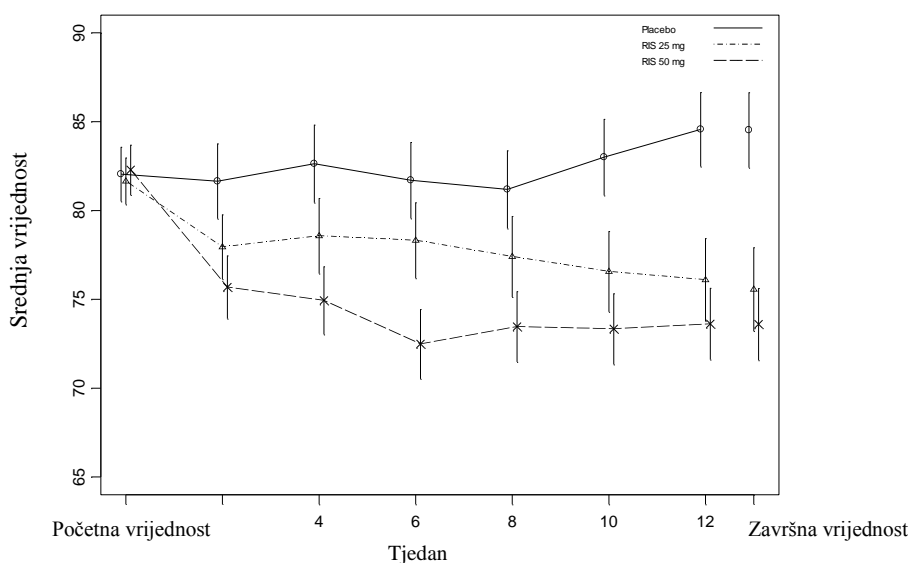
Risperidon je selektivni monoaminiergički antagonist jedinstvenih svojstava. Posjeduje visoki afinitet za serotoniniergičke 5-HT₂ i dopaminiergičke D₂ receptore. Risperidon se također veže na alfa₁-adrenergičke receptore, i, manjim afinitetom, na H₁-histaminiergičke i alfa₂-adrenergične receptore. Risperidon nema afinitet prema koliniergičkim receptorima. Iako je risperidon potentan 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 antipsihotici. 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 i sigurnost

Učinkovitost Rispolept Conste (25 mg i 50 mg) u liječenju simptoma psihotičnih poremećaja (shizofrenih/shizoafektivnih) dokazana je u jednom 12-tjednom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju kod odraslih hospitaliziranih i ambulantnih psihotičnih bolesnika, uključenih prema DSM IV klasifikaciji za shizofreniju.

U komparativnom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana kod stabilnih shizofrenih bolesnika, Rispolept Consta pokazao se jednako učinkovit kao oralni risperidon u tabletama. U otvorenom ispitivanju u trajanju od 50 tjedana, ispitana je dugoročna sigurnost i učinkovitost Rispolept Conste u grupi stabilnih psihotičnih bolesnika (ambulantnih i hospitaliziranih), koji su uključeni prema DSM IV klasifikaciji za shizofreniju ili shizoafektivni poremećaj. Tijekom vremena, učinkovitost Rispolept Conste je održana (Slika 1.).

Slika 1. Srednja vrijednost ukupnog PANSS-zbroja kroz vrijeme (LOCF) kod shizofrenih bolesnika



5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija risperidona iz Rispolept Conste je potpuna.

Nakon jednokratne intramuskularne injekcije Rispolept Conste, profil oslobađanja sastoji se od malog inicijalnog oslobađanja lijeka (<1% doze lijeka), nakon čega slijedi razmak od 3 tjedna u kojem se lijek ne oslobađa ("lag" faza). Glavno oslobađanje risperidona započinje od 3. tjedna nakon intramuskularne injekcije te se zadržava od 4 do 6 tjedna i potom opada do 7. tjedna. Stoga se tijekom prva tri tjedna od prve primjene Rispolept Conste primjenjuje dodatna oralna antipsihotička terapija (vidjeti dio 4.2).

Kombinacija profila oslobađanja lijeka i načina doziranja (i.m. injekcija svaka 2 tjedna) rezultira održavanjem stabilne terapijske koncentracije lijeka u plazmi. Terapijska koncentracija lijeka u plazmi zadržava se do 4 - 6 tjedana nakon posljednje primjene injekcije lijeka Rispolept Consta.

Nakon ponovljene intramuskularne injekcije Rispolept Conste 25 mg ili 50 mg svaka dva tjedna, medijan najniže i vršne koncentracije u plazmi djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom kretao se između 9,9 - 19,2 ng/ml i 17,9 - 45,5 ng/ml. Nije primijećeno nakupljanje risperidona tijekom dugotrajne primjene (12 mjeseci) kod bolesnika kod kojih je primijenjena injekcija s 25 mg do 50 mg lijeka svaka 2 tjedna.

Ispitivanja opisana u gornjem tekstu provedena su s intramuskularno primijenjenom injekcijom u glutealno područje. Intramuskularne injekcije iste doze primijenjene u deltoidno i glutealno područje su bioekvivalentne i stoga međusobno zamjenjive.

Distribucija

Distribucija risperidona je brza. Volumen distribucije iznosi 1-2 l/kg. Risperidon se u plazmi veže na albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein. Vezanje risperidona na bjelančevine plazme iznosi 90%, a 9-hidroksirisperidona, aktivnog metabolita, 77%.

Biotransformacija

Risperidon se metabolizira pomoću izoenzima citokroma CYP2D6 u 9-hidroksirisperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksirisperidon predstavljaju djelatnu frakciju s antipsihotičnim učinkom. CYP2D6 je podložan genetskom polimorfizmu. Brzi CYP2D6 metabolizatori brzo pretvaraju risperidon u 9-hidroksirisperidon, dok ga spori metabolizatori pretvaraju znatno sporije. Unatoč tome što brzi metabolizatori imaju manju koncentraciju risperidona i više 9-hidroksirisperidona od sporih metabolizatora, farmakokinetika kombinacije risperidona i 9-hidroksirisperidona (tj. djelatna frakcija s antipsihotičnim učinkom), nakon jednokratne i višestrukih doza jednaka je u brzih i sporih 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 metaboliziranih putem citokrom P450 izozima, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

Eliminacija

Jedan tjedan nakon oralno primijenjenog risperidona, 70% doze izluči se urinom i 14% stolicom. U urinu, risperidon i 9-hidroksirisperidon predstavljaju 35-45% oralno primijenjene doze. Ostalo su inaktivni metaboliti. Faza eliminacije je završena približno 7 do 8 tjedana nakon zadnje injekcije lijeka Rispolept Consta.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika risperidona je linearna u rasponu doza od 25 mg do 50 mg primijenjenih svaka 2 tjedna.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U kliničkim ispitivanjima III faze, gdje je ispitivana učinkovitost i sigurnost primjene Rispolept Conste, nije bilo povezanosti između koncentracije djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom u plazmi i promjena u ukupnom PANSS (skali pozitivnih i negativnih simptoma) i ESRS (skali ekstrapiramidalnih simptoma) zbroju tijekom evaluiranih posjeta.

Stariji bolesnici, oštećenje jetre i bubrega

Farmakokinetičko (PK) ispitivanje jednokratne doze oralnog risperidona pokazalo je kod starije populacije prosječno 43% višu koncentraciju djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom u plazmi, 38% dulji poluvijek te za 30% manji klirens djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom.

U odraslih s umjerenom bolesti bubrega klirens aktivnog djela iznosio je ~48% klirensa mladih zdravih odraslih osoba (starosti od 25-35 godina). U odraslih s teškom bolesti bubrega klirens aktivnog djela iznosio je ~31% klirensa mladih zdravih odraslih osoba. Poluvijek aktivnog djela bio je 16,7 sati u mladih odraslih osoba, 24,9 sati u odraslih s umjerenom bolesti bubrega (ili ~1,5 puta duže nego u mladih odraslih osoba), te 28,8 sati u onih s teškom bolesti bubrega (ili ~1,7 puta duže nego u mladih odraslih osoba).

Kod bolesnika s oštećenjem jetre, koncentracija risperidona u plazmi je bila normalna, ali je srednja vrijednost slobodne frakcije risperidona u plazmi bila povišena za 37,1%.

Oralni klirens i poluvrijeme eliminacije risperidona i aktivnog djela u odraslih s umjerenim i teškim oštećenjem jetre nisu se značajno razlikovali od istih parametara u mladih zdravih odraslih osoba.

Spol, rasa i navike pušenja

Farmakokinetičkom analizom populacije uočeno je da spol, rasa ili navika pušenja ne utječu na farmakokinetiku risperidona ili djelatnu frakciju s antipsihotičnim učinkom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Slično kao i kod ispitivanja (sub)kronične toksičnosti s oralno primijenjenim risperidonom na štakorima i psima, vodeći učinci primjene Rispolept Conste (u trajanju do 12 mjeseci –intramuskularna primjena) bili su prolaktinom inducirana stimulacija mliječnih žlijezda te promjene na muškim i ženskim reproduktivnim organima, kao i učinci na središnji živčani sustav (SŽS), što je povezano s farmakodinamičkom aktivnošću risperidona. 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, bilo je zastoja u spolnom sazrijevanju. Na temelju AUC (površina 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 kod adolescenata (1,5 mg/dan). Utjecaj na duge kosti i spolno sazrijevanje bio je primijećen pri koncentraciji koja je bila 15 puta veća od maksimalne humane oralne izloženosti kod adolescenata.

Risperidon nije bio teratogen za štakore i zečeve. U reprodukcijским ispitivanjima s risperidonom kod štakora, primijećeni su štetni učinci vezani uz ponašanje pri parenju te uz porodnu težinu i preživljenje mladunčadi. Kod štakora, intrauterina izloženost risperidonu bila je povezana s kognitivnim deficitima u odrasloj dobi. Drugi dopaminski antagonisti, kada su primijenjeni kod skotnih životinja, prouzrokovali su negativan učinak na učenje i razvoj motorike kod mladunčadi.

Primjena Rispolept Conste na muškim i ženskim štakorima tijekom 12 i 24 mjeseca prouzročila je osteodistrofiju pri dozi od 40 mg/kg svaka 2 tjedna. Doza pri kojoj se razvila osteodistrofija kod štakora bila je na temelju mg/m² 8 puta veća od maksimalne preporučene doze za čovjeka i povezana je s 2 puta većom izloženosti u plazmi od maksimalne očekivane izloženosti za ljude pri maksimalnoj preporučenoj dozi. Kod pasa nije bila primijećena osteodistrofija uz 12-mjesečnu primjenu Rispolept Conste od 20 mg/kg svaka 2 tjedna. Raspoloživost u plazmi, dobivena pri navedenoj dozi, bila je do 14 puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude.

Genotoksični potencijal nije zabilježen.

Prema očekivanju za potentni dopamin D₂ –antagonist, kod oralnih ispitivanja karcinogenosti risperidona kod štakora i miševa, primijećena je povećana incidencija adenoma hipofize (kod miševa), endokrinog adenoma pankreasa (kod štakora) i adenoma mliječnih žlijezda (kod obje vrste).

Pri intramuskularnim ispitivanjima karcinogenosti s Rispolept Constom, na Wistar (Hannover) štakorima, (u dozama od 5 mg/kg i 40 mg/kg svaka 2 tjedna), uočena je povećana incidencija tumora endokrinog pankreasa, hipofize i srži nadbubrežne žlijezde pri dozi 40 mg/kg, dok su tumori mliječne žlijezde uočeni pri dozama 5 mg/kg i 40 mg/kg. Ovi tumori, primijećeni nakon oralnog i intramuskularnog doziranja, mogu biti povezani s produljenim antagonizmom na dopaminskim D₂ receptorima i hiperprolaktinemijom. Ispitivanje na kulturi stanica upućuje da rast stanica tumora dojke može biti potaknut prolaktinom. Hiperkalcemija, za koju se pretpostavlja da doprinosi povećanoj učestalosti medularnih tumora nadbubrežne žlijezde u štakora liječenih Rispolept Constom, primijećena je u obje dozne grupe. Ne postoje dokazi koji bi upućivali da hiperkalcemija može biti uzrok feokromocitoma kod ljudi.

Tubularni adenomi bubrega primijećeni su kod muških štakora liječenih Rispolept Constom u dozi 40 mg/kg svaka 2 tjedna. Bubrežni adenoma nisu zamijećeni u grupi s niskom dozom, NaCl 0,9%, ili u kontrolnoj grupi s mikrosferama kao pomoćnom tvari. Mehanizam nastanka bubrežnih tumora kod muških Wistar (Hannover) štakora, liječenih Rispolept Constom, nije poznat. Povećana incidencija bubrežnih tumora povezana s liječenjem nije primijećena u ispitivanjima karcinogeneze s oralnim risperidonom kod Wistar (Wiga) štakora ili Swiss miševa. Ispitivanja provedena kako bi se odredile razlike u podrodovima u profilu tumorom zahvaćenih organa, upućuju da se Wistar (Hannover) podrod uključen u ispitivanje karcinogeneze značajno razlikovao od Wistar (Wiga) podroda, koji je bio uključen u ista ispitivanja vezana uz oralnu primjenu, uzevši u obzir spontane ne-neoplastične bubrežne promjene vezane uz dob, povećanje prolaktina u serumu, kao i bubrežne promjene vezane uz risperidon. Nema podataka koji bi upućivali na bubrežne promjene kod pasa kronično liječenih Rispolept Constom.

Značaj podataka vezanih uz razvoj osteodistrofije, prolaktinom posredovanih tumora te tumora bubrega specifičnih za podrodove štakora, u odnosu na rizik za ljude, nije poznat.

Lokalna iritacija na mjestu primjene injekcije kod pasa i štakora primijećena je nakon primjene visokih doza Rispolept Conste. Tijekom 24-mjesečnog ispitivanja intramuskularne kancerogenosti na štakorima, nije zabilježen porast incidencije tumora na mjestu primjene injekcije, niti u aktivnoj grupi niti u grupi kod koje je bilo primijenjeno otapalo.

In vitro i *in vivo* životinjski modeli pokazali su da visoke doze risperidona mogu uzrokovati produljenje QT intervala, što je bilo povezano s teoretski povećanim rizikom nastanka aritmije *torsade de pointes* kod bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Mikrosfere

polilaktid koglikolid polimer

Otapalo

polisorbat 20

karmelozanatrij

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

citratna kiselina, bezvodna

natrijev klorid

natrijev hidroksid

voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Rispolept Consta se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navednih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

3 godine na temperaturi 2-8° C.

Nakon rekonstitucije: Nakon što je lijek pripremljen za primjenu, pokazao se kemijski i fizikalno stabilan tijekom 24 sata na 25°C.

S mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba koristiti odmah. Ukoliko nije primijenjen odmah, vrijeme i način čuvanja su odgovornost korisnika i uobičajeno se ne bi smio čuvati dulje od 6 sati na 25° C, osim ukoliko lijek nije pripremljen u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Rispolept Constu sa svim komponentama treba čuvati u hladnjaku (2-8°C).

Ukoliko hladnjak nije dostupan, Rispolept Consta može se čuvati na temperaturi ispod 25°C, ne dulje od 7 dana prije primjene.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje lijeka Rispolept Consta sadrži:

- jednu bočicu koja sadrži Rispolept Consta mikrosfere s produljenim oslobađanjem
- jedan adapter za bočicu za rekonstituciju suspenzije
- jednu napunjenu štrcaljku koja sadržava otapalo za lijek Rispolept Consta
- dvije Terumo SurGuard 3 igle za intramuskularnu primjenu lijeka:
 - 21G UTW 1-inčna (0,8 mm x 25 mm) sigurnosna igla za deltoidnu primjenu sa zaštitom za iglu
 - 20G TW 2-inčna (0,9 mm x 51 mm) sigurnosna igla za glutealnu primjenu sa zaštitom za iglu.

Navedene komponente su odvojeno uložene u zatvoreni spremnik, u kartonskoj kutiji.

Bočica sadržava bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Štrcaljka sadržava otapalo: bistru bezbojnu vodenu otopinu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Važne informacije

Kao pomoć pri osiguranju uspješne primjene lijeka Rispolept Consta potrebno je pažljivo i pozorno korak po korak slijediti ove Upute za korištenje.

Koristite priložene komponente

Komponente u ovom pakiranju razvijene su specifično za korištenje s lijekom Rispolept Consta. Rispolept Consta se smije rekonstituirati jedino s otapalom priloženim u ovom pakiranju.

Nemojte zamijeniti NITI JEDNU komponentu u pakiranju.

Nemojte čuvati suspenziju nakon rekonstitucije

Primijenite dozu što je prije moguće nakon rekonstitucije, kako bi se izbjeglo taloženje.

Pravilno doziranje

Kako bi se osigurala primjena planirane doze lijeka Rispolept Consta, mora se primijeniti cijeli sadržaj bočice.

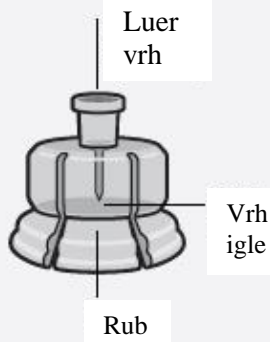
**UREĐAJ ZA JEDNOKRATNU
PRIMJENU**

Nemojte ponovno koristiti

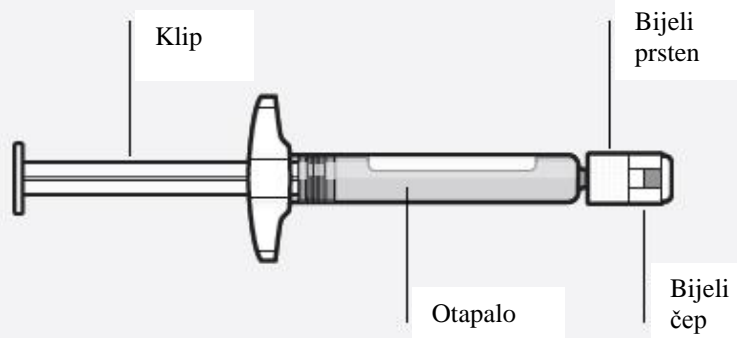
Kako bi radili sukladno namjeni, medicinski proizvodi zahtijevaju specifične karakteristike materijala. Ove karakteristike potvrđene su samo kod jednokratne primjene. Bilo kakav pokušaj ponovnog korištenja uređaja za sljedeću primjenu, može štetno utjecati na integritet uređaja ili dovesti do nedostatne funkcije.

Sadržaj pakiranja

Adapter za bočicu



Napunjena štrcaljka



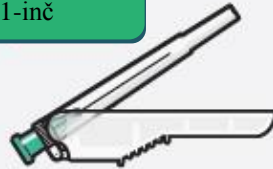
Bočica



Terumo SurGuard® 3

igle za injekciju

Deltoidna
1-inč

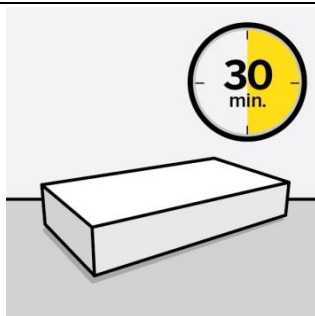


Glutealna
2-inča



Zaštita za
iglu

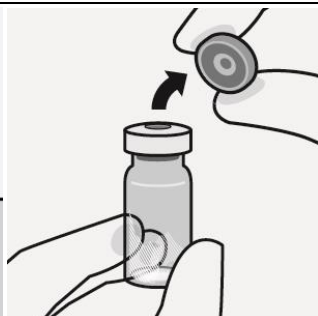
Izvadite pakiranje



Pričekajte 30 minuta
Izvadite pakiranje iz hladnjaka i ostavite ga na sobnoj temperaturi barem **30 minuta** prije pripreme (rekonstitucije) lijeka.

Nemojte zagrijavati na bilo koji drugi način.

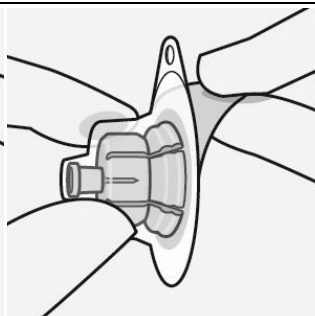
Spojite adapter za bočicu na bočicu



Uklonite čep s bočice
Skinite obojeni čep s bočice.

Obrišite gornju površinu sivog gumenog čepa vaticom namočenom u alkohol. Pustite da se osuši na zraku.

Nemojte uklanjati sivi gumeni čep.



Pripremite adapter za bočicu

Držite sterilni blister kako je prikazano. Odljepite i uklonite papirnati pokrov.

Nemojte uklanjati adapter za bočicu iz blistera.

Nikad nemojte dodirivati vrh igle. To će dovesti do kontaminacije.



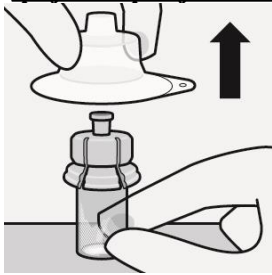
Spojite adapter za bočicu na bočicu

Stavite bočicu na tvrdnu površinu i držite ju za dno. Namjestite adapter za bočicu centralno preko sivog gumenog čepa. Pritisnite adapter za bočicu ravno prema dolje na vrh bočice sve dok sigurno ne sjedne na mjesto.

Nemojte postavljati adapter za bočicu pod kutem jer prilikom prijenosa u bočicu otapalo može curiti.



Spojite napunjenu štrcaljku na adapter za bočicu



Uklonite sterilni blister

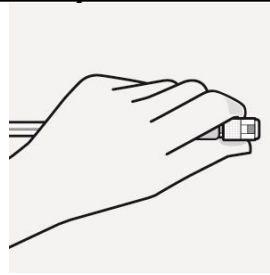
Uklonite adapter za bočicu iz sterilnog blistera jedino kada ste spremni ukloniti bijeli čep s napunjene štrcaljke

Bočicu držite u uspravnom položaju kako biste spriječili curenje.

Kako biste uklonili sterilni blister, držite bočicu za dno i povucite ga prema gore.

Nemojte tresti.

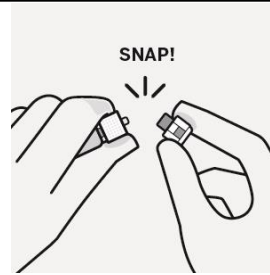
Nemojte doticati izloženi luer vrh tijekom otvaranja adaptera za bočicu. To će dovesti do kontaminacije.



Pravilno držite

Držite štrcaljku za bijeli prsten na njenom vrhu.

Nemojte tijekom spajanja držati štrcaljku za stakleni dio.

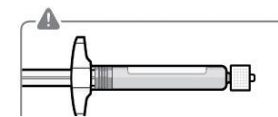


Uklonite čep

Držeći štrcaljku za bijeli prsten odlomite bijeli čep.

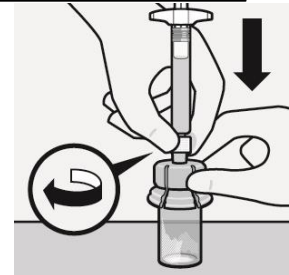
Nemojte odvrtni ili odrezati bijeli čep.

Nemojte doticati vrh štrcaljke. To će dovesti do kontaminacije.



Nakon što je uklonjen čep, štrcaljka izgleda ovako.

Odlomljeni čep može se prikladno odložiti.



Spojite štrcaljku na adapter za bočicu

Držite adapter za bočicu za rub kako bi ostao nepomičan.

Držeći štrcaljku za bijeli prsten umetnite njen vrh u luer vrh adaptera za bočicu.

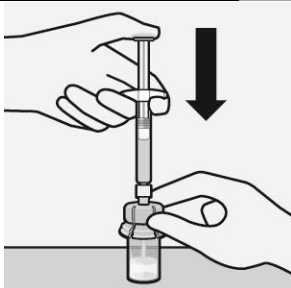
Nemojte držati za stakleni dio štrcaljke. To može uzrokovati labavljenje ili odvajanje bijelog prstena.

Spojite štrcaljku na adapter za bočicu čvrstim pokretom **okrećući u smjeru kazaljke na satu** dok ne sjedne dobro.

Nemojte zatezati prejako. Prejako zatezanje može uzrokovati lomljenje vrha štrcaljke.

2. korak

Rekonstituirajte mikrosfere



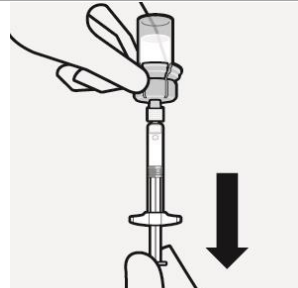
Ubrizgajte otapalo

Ubrizgajte cijelu količinu otapala iz štrcaljke u bočicu.



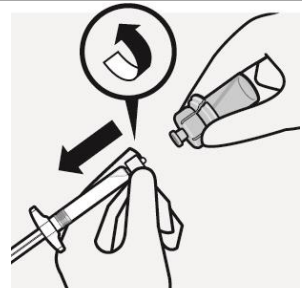
Suspendirajte mikrosfere u otapalu

I dalje pritišćući prema dolje klip, **snažno tresite tijekom barem 10 sekundi**, kako je prikazano.



Prenesite suspenziju u štrcaljku

Kompletno okrenite bočicu. Polako povucite klip prema dolje kako biste povukli cijeli sadržaj iz bočice u



Uklonite adapter za bočicu

Držite bijeli prsten štrcaljke i odvrtni je s adaptera za bočicu. Odvojite dio naljepnice bočice na perforaciji.



Sadržaj bočice će sada biti pod tlakom.
Nastavite pritiskati klip prema dolje s palcem.

Provjerite suspenziju.

Kada je pravilno izmiješana, suspenzija je jednolična, gusta i mliječne boje. Mikrosfere će biti vidljive u tekućini. Odmah prijedite na sljedeći korak da se suspenzija ne istaloži.

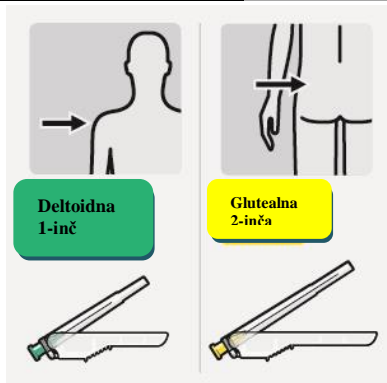
štrcaljku.

Stavite odvojenu naljepnicu na štrcaljku radi identifikacije.

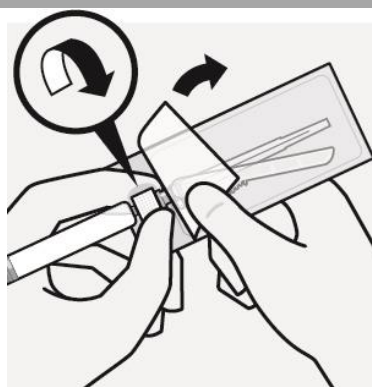
Prikladno odložite i bočicu i adapter za bočicu.

3. korak

Pričvrstite iglu



Odaberite prikladnu iglu
Odaberite iglu ovisno o mjestu primjene injekcije (glutealnu ili deltoidnu).

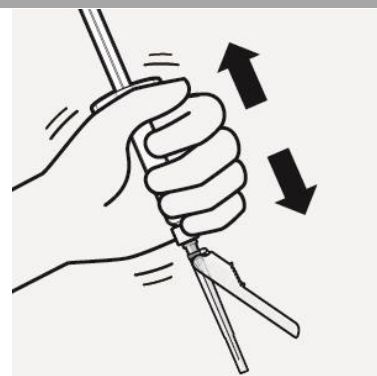


Pričvrstite iglu

Otvorite blister vrećicu u smjeru otvaranja i iskoristite ju za držanje baze igle, kako je prikazano.

Držeći za bijeli prsten na štrcaljki, pričvrstite štrcaljku na luer spoj čvrstim **pokretom u smjeru kazaljke na satu** dok ne sjedne dobro.

Nemojte tijekom otvaranja dodirivati luer vrh igle. To će dovesti do kontaminacije.

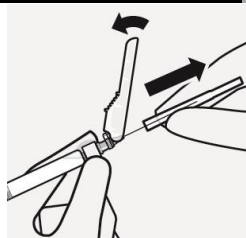


Resuspendirajte mikrosfere

Potpuno uklonite blister vrećicu. Netom prije injekcije, ponovno snažno protresite, jer će se pojaviti nešto taloga.

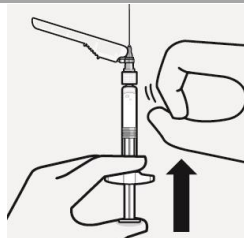
4. korak

Primjenite dozu injekcijom



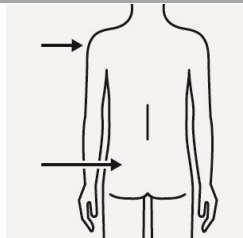
Odstranite prozirni štitnik za iglu

Pomaknite zaštitu za iglu prema štrcaljki,



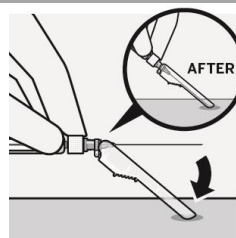
Uklonite mjehuriće zraka

Držite štrcaljku prema gore i nježno lupkajte tako da omogućite izlazak



Primjenite injekciju

Odmah primjenite injekcijom cijeli sadržaj štrcaljke intramuskularno



Sigurno smjestite iglu u zaštitu za iglu

Koristeći **jednu ruku**, položite zaštitu za iglu pod



Prikladno odložite igle

Provjerite radi potvrde da je igla u potpunosti smještena unutar

kako je prikazano. Zatim držite bijeli prsten na štrcaljki i pažljivo povucite prozirni štitnik za iglu s nje.

Nemojte okretati prozirni štitnik za iglu, jer se luer spoj može olabaviti.

mjehurića zraka prema vrhu. Polako i pažljivo pritisnite klip prema gore kako bi se uklonio zrak.

(i.m.) u glutealni ili deltoidni mišić bolesnika.

Glutealna injekcija mora se primijeniti u gornji-vanjski kvadrant glutealnog područja.

Nemojte primijeniti intravenski.

kutem od 45 stupnjeva na tvrdu, glatku površinu. Pritisnite prema dolje s čvrstim, brzim pokretom dok igla u potpunosti ne bude smještena u zaštitu za iglu.

zaštite za iglu. Odložite u prikladni spremnik za oštre predmete. Također odložite neiskorištenu iglu koja je priložena u pakiranju.

Izbjegnite ozljeđivanje iglom:

Nemojte koristiti dvije ruke.

Nemojte namjerno odvajati ili pogrešno rukovati zaštitom za iglu.

Nemojte pokušavati ravnati iglu ili koristiti zaštitu za iglu ako je igla savijena ili oštećena.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rispolept Consta 25 mg: HR-H-137353036
Rispolept Consta 37,5 mg: HR-H-257884610
Rispolept Consta 50 mg: HR-H-805764530

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. svibnja 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. ožujka 2023.