

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Torendo 1 mg filmom obložene tablete  
Torendo 2 mg filmom obložene tablete  
Torendo 3 mg filmom obložene tablete  
Torendo 4 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka Torendo 1 mg filmom obložena tableta sadrži 1 mg risperidona.  
Svaka Torendo 2 mg filmom obložena tableta sadrži 2 mg risperidona.  
Svaka Torendo 3 mg filmom obložena tableta sadrži 3 mg risperidona.  
Svaka Torendo 4 mg filmom obložena tableta sadrži 4 mg risperidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

1 mg filmom obložene tablete su bijele, ovalne, bikonveksne, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

2 mg filmom obložene su narančaste, ovalne, bikonveksne, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

3 mg filmom obložene su žute, ovalne, bikonveksne, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4 mg filmom obložene su zelene, ovalne, bikonveksne, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Torendo je indiciran za liječenje shizofrenije.

Torendo je također indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem.

Torendo je indiciran za kratkotrajno liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresivnosti u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom koji ne odgovaraju na nefarmakološke metode liječenja i kada postoji rizik od samoozljeđivanja ili ozljeđivanja drugih.

Torendo je indiciran za kratkotrajno simptomatsko liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresivnosti u djece starije od 5 godina i adolescenata s poremećajem ponašanja i ispodprosječnom intelektualnom funkcijom ili mentalnom retardacijom dijagnosticiranim prema DSM-IV kriterijima, u kojih

HALMED  
12 - 01 - 2024  
ODOBRENO

ozbiljnost agresivnog ili drugog oblika poremećaja ponašanja zahtijevaju farmakološko liječenje. Farmakološko liječenje treba biti dio integralnog i sveobuhvatnog programa liječenja, uključujući psihosocijalne i edukativne intervencije. Preporučuje se da liječenje risperidonom propisuje liječnik specijalist dječje neurologije ili dječje i adolescentne psihijatrije ili liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja ponašanja djece i adolescenata.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### Doziranje

#### Shizofrenija

##### *Odrasli*

Torendo se može primjenjivati jednom ili dva puta dnevno.

Liječenje treba započeti s 2 mg risperidona dnevno. Drugog dana doza se može povisiti na 4 mg dnevno. Nakon toga doza može ostati nepromijenjena ili se, po potrebi, može dalje prilagođavati svakom pojedinom bolesniku. Uobičajena optimalna doza za većinu bolesnika je 4 do 6 mg dnevno. U nekih bolesnika potrebna je sporija titracija te niža početna doza i doza održavanja.

Doze više od 10 mg dnevno nisu pokazale veću djelotvornost od nižih doza, a mogu uzrokovati povećanu incidenciju ekstrapiramidalnih simptoma. Kako neškodljivost doza većih od 16 mg nije ispitana, doze veće od ovih ne treba koristiti.

##### *Starije osobe*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Manične epizode u bipolarnom poremećaju

##### *Odrasli*

Torendo treba primijeniti jednom dnevno, s početnom dozom od 2 mg. Ako je potrebno, dozu treba prilagoditi tako da se poveća za 1 mg dnevno, u intervalima koji nisu manji od 24 sata. Preporučeno doziranje risperidona je u rasponu od 1 mg do 6 mg dnevno, kako bi se za svakog pojedinog bolesnika postigla najpovoljnija razina djelotvornosti i podnošljivosti. Dnevna doza lijeka veća od 6 mg risperidona nije ispitivana u bolesnika s maničnim epizodama.

Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, potrebno je redovito procjenjivati opravdanost kontinuirane primjene risperidona u bolesnika s maničnim epizodama.

##### *Starije osobe*

Preporučuje se početna doza od 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza se može individualno prilagođavati uz povećanje doze od 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno. S obzirom na ograničeno kliničko iskustvo u starijih osoba, potreban je oprez.

### *Pedijatrijska populacija*

Liječenje risperidonom se ne preporučuje za liječenje bipolarne manije u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o djelotvornosti.

### Perzistentna agresija u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom

Preporučuje se početna doza od 0,25 mg dva puta dnevno. Ova doza se može individualno prilagođavati uz povećanje doze od 0,25 mg dvaput dnevno, ne češće nego svaki drugi dan, ako je potrebno. U većine bolesnika optimalna doza iznosi 0,5 mg dvaput dnevno. Neki bolesnici, međutim, mogu imati koristi od doze i do 1 mg dvaput dnevno.

Bolesnici s perzistentnom agresijom kod Alzheimerove demencije ne bi smjeli uzimati Torendo dulje od 6 tjedana. Tijekom liječenja bolesnike je potrebno često i redovito procjenjivati i preispitati potrebu za nastavkom liječenja.

### Poremećaj ponašanja

#### *Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 18 godina*

Za bolesnike s tjelesnom masom  $\geq 50$  kg preporučuje se početna doza od 0,5 mg jednom dnevno. Ako je potrebno, doza lijeka se može individualno povisiti, ne češće nego svaki drugi dan za 0,5 mg dnevno. Za većinu bolesnika optimalna doza iznosi 1 mg jednom dnevno. Nekim bolesnicima dovoljna je doza od 0,5 mg jedanput dnevno, dok drugima može biti potrebno 1,5 mg jednom dnevno.

Za bolesnike tjelesne mase do 50 kg preporučuje se početna doza od 0,25 mg jednom dnevno. Ako je potrebno, doza lijeka se može individualno povisiti za 0,25 mg dnevno, ne češće nego 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 jednom dnevno.

Kao i kod svakog simptomatskog liječenja, potrebno je redovito procjenjivati opravdanost kontinuirane primjene risperidona.

Za liječenje ovog poremećaja u djece mlađe od 5 godina nema dovoljno iskustva, stoga se ne preporučuje primjena Torenda u navedenoj dobnoj skupini.

### Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega imaju smanjenu sposobnost eliminacije djelatne frakcije antipsihotika nego odrasli s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre imaju povišenu koncentraciju slobodne frakcije risperidona u plazmi.

Bez obzira na indikaciju, u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije potrebno je prepоловити početnu i kasnije doze te sporije provoditi titraciju doze.

U ove skupine bolesnika Torendo se mora primjenjivati uz oprez.

### Način primjene

Torendo se primjenjuje kroz usta. Hrana nema utjecaja na apsorpciju risperidona.

Kod prestanka liječenja, preporučuje se postupan prekid primjene lijeka. Vrlo su rijetko bili zabilježeni simptomi akutnog ustezanja, uključujući mučninu, povraćanje, znojenje i nesanicu, nakon naglog prekida uzimanja antipsihotika u visokim dozama (vidjeti dio 4.8.). Također, može doći do ponovne pojave psihotičnih simptoma, a zabilježena je i pojava nevoljnih pokreta (poput akatizije, distonije i diskinezije).

### *Prijelaz s liječenja drugim antipsihoticima*

Ako je medicinski opravdano, tijekom uvođenja risperidona preporučuje se postupno ukidanje prethodne terapije. Također, ako je medicinski opravdano, kada se depo oblici antipsihotika zamjenjuju Torendom, treba ga početi primjenjivati u vrijeme kada je prema rasporedu red za sljedeću injekciju. Potrebno je periodično preispitati opravdanost nastavka dotadašnje primjene antiparkinsonika.

### **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 koja je uključila 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja s atipičnim antipsihoticima, uključujući i risperidon, u starijih bolesnika s demencijom primijećen je povećani mortalitet u odnosu na placebo. U placebom kontroliranim ispitivanjima s oralnim risperidonom u spomenutoj populaciji, incidencija mortaliteta iznosila je 4,0% u bolesnika liječenih risperidonom u odnosu na 3,1% bolesnika koji su primali placebo. Omjer izgleda, OR (95% interval pouzdanosti), iznosio 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 malo povećan rizik od smrti, u usporedbi s onima koji se ne liječe. Ne postoji dovoljno podataka koji bi jasno utvrdili točnu veličinu rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat. Opseg do kojeg ovi nalazi povećanog mortaliteta u opservacijskim ispitivanjima mogu biti pripisani antipsihoticima u odnosu na karakteristike bolesnika nije jasan.

##### *Istodobna primjena furosemida*

U placebom kontroliranim ispitivanjima risperidona u starijih bolesnika s demencijom primijećena je viša incidencija mortaliteta u bolesnika liječenih furosemidom u kombinaciji s risperidonom (7,3%; srednja dob 89 godina; raspon 75-97 godina), nego u 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 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 korištenih u nižim dozama) nije bila povezana sa sličnim rezultatima.

Nije pronađen patofiziološki mehanizam koji bi objasnio ove rezultate, a jednako tako nije pronađena ni konzistentnost u uzrocima smrti. Unatoč tome, potreban je oprez te pažljiva procjena rizika i koristi prije odluke o primjeni kombinacije risperidona i furosemida ili zajedničke primjene risperidona s drugim potentnim diureticima. Nije primijećena povećana incidencija mortaliteta u bolesnika koji su uzimali druge diuretike u kombinaciji s risperidonom. Neovisno o vrsti liječenja, dehidracija je bila faktor rizika za mortalitet te je stoga treba pažljivo izbjegavati u starijih bolesnika s demencijom.

#### Cerebrovaskularni štetni događaji (CVAE)

U randomiziranim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima s nekim atipičnim antipsihoticima u starijih bolesnika s demencijom, primijećen je približno 3 puta veći rizik cerebrovaskularnih štetnih događaja. Zajednički podaci dobiveni iz šest placebom kontroliranih ispitivanja s risperidonom u pretežno starijih bolesnika (>65 godina) s demencijom pokazala su da su se CVAE (ozbiljni i ne ozbiljni te kombinirani) pojavili u 3,3% (33/1009) bolesnika liječenih risperidonom i u 1,2% (8/712)

bolesnika liječenih placebom. Omjer izgleda, OR (95% interval pouzdanosti), iznosio 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 skupinu bolesnika.

Torendo se treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s rizičnim faktorima za moždani udar.

Rizik od cerebrovaskularnih štetnih događaja bio je značajno viši u bolesnika s kombiniranom ili vaskularnom demencijom u usporedbi s Alzheimerovom demencijom. S obzirom na navedeno, bolesnici s demencijom bilo kojeg drugog tipa osim Alzheimerove ne bi trebali biti liječeni risperidonom.

Liječnicima se savjetuje pažljiva procjena odnosa koristi i rizika primjene Torenda u starijih bolesnika s demencijom, uzimajući u obzir prediktore rizika za razvoj moždanog udara u pojedinog bolesnika. Bolesnike/njegovatelje treba upozoriti da odmah prijave znakove i simptome potencijalnih cerebrovaskularnih štetnih događaja, kao što su iznenadna slabost ili obamrlost lica, ruku ili nogu te problemi s govorom ili vidom. Bez odlaganja treba razmotriti sve opcije liječenja, uključujući ukidanje risperidona.

Torendo se treba primjenjivati samo kratkoročno za liječenje perzistentne agresije 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 bolesnici ozlijede sebe ili druge.

Bolesnike je potrebno redovito kontrolirati te razmotriti potrebu za nastavkom kontinuiranog liječenja.

#### Ortostatska hipotenzija

Usljed toga što djeluje kao alfa-blokator, risperidon može uzrokovati (ortostatsku) hipotenziju, naročito u početnom razdoblju titracije doze. Nakon stavljanja lijeka u promet uočena je klinički značajna hipotenzija u bolesnika koji su uz risperidon uzimali i antihipertenzive. U bolesnika s poznatim kardiovaskularnim bolestima (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, smetnje provođenja, dehidracija, hipovolemija ili cerebrovaskularna bolest) Torendo treba koristiti s oprezom, a dozu je potrebno postupno titrirati (vidjeti dio 4.2.). Ako dođe do 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 sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lijekovima, treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisutnosti drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak uzimanja risperidona.

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 X 10<sup>9</sup>/l) trebaju prestati uzimati risperidon, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka.

#### Tardivna diskinezija/ Ekstrapiramidalni simptomi

Lijekovi koji su antagonisti dopaminskih receptora povezani su s nastankom tardivne diskinezije, koja je obilježena ritmičkim nevoljnim pokretima, pretežno jezika i/ili lica. Pojava ekstrapiramidalnih simptoma predstavlja faktor rizika za razvoj tardivne diskinezije. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, trebalo bi razmotriti prekid primjene svih antipsihotika.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno primaju psihostimulans (na primjer metilfenidat) i

risperidon s obzirom da se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti kod prilagodbe doze jednog ili oba lijeka. Preporučeno je postupno ukidanje liječenja psihostimulansima (vidjeti dio 4.5.).

#### Neuroleptički maligni sindrom

Kod primjene antipsihotika može se javiti neuroleptički maligni sindrom, karakteriziran hipertermijom, rigiditetom miškulature, autonomnom nestabilnošću, promijenjenim stanjem svijesti i povišenim vrijednostima serumske kreatin fosfokinaze (CPK). Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. U tom slučaju trebalo bi prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući Torendo.

#### Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnik mora procijeniti odnos rizika i koristi kod propisivanja antipsihotika, uključujući i Torendo, bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima. Parkinsonova bolest može se pogoršati uz primjenu risperidona. Obje skupine bolesnika mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičkog sindroma, kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike (ovi bolesnici su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja). Povećana osjetljivost na antipsihotike, osim ekstrapiramidalnim simptomima, može se manifestirati simptomima poput konfuzije, tuposti i posturalne nestabilnosti s čestim padovima.

#### Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa bili su zabilježeni tijekom liječenja risperidonom. U nekim slučajevima, zabilježeno je prethodno povećanje tjelesne mase, što bi moglo biti predisponirajući faktor. Udruženost s ketoacidozom zabilježena je vrlo rijetko, a udruženost s dijabetičkom komom rijetko. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama kod primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući risperidon, trebalo bi pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom trebalo bi redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glikemije.

#### Povećanje tjelesne mase

Značajno povećanje tjelesne mase zabilježeno je pri uzimanju risperidona. Tjelesnu masu je potrebno redovito kontrolirati.

#### Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je česta nuspojava liječenja s lijekom Torendo. Određivanje razine prolaktina u plazmi preporučuje se u bolesnika s nuspojavama koje su moguće povezane s prolaktinom (npr. ginekomastija, menstrualni poremećaji, anovulacija, poremećaj plodnosti, smanjeni libido, erektilna disfunkcija i galaktoreja).

Ispitivanja na kulturama stanica 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 i epidemiološkim ispitivanjima, potreban je oprez u bolesnika s relevantnom anamnezom. Torendo treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u kojih je već prisutna hiperprolaktinemija te u bolesnika s mogućim tumorom ovisnim o prolaktinu.

#### Produljenje QT intervala

Nakon stavljanja lijeka u promet vrlo rijetko je zabilježeno produljenje QT intervala. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se risperidon propisuje bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju kardiovaskularne bolesti, u bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljeni QT interval, u bolesnika s bradikardijom ili poremećajem elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija), jer sva



navedena stanja mogu povećati rizik aritmogenog učinka. Oprez je potreban i u slučaju istodobne primjene lijekova za koje je poznato da produžuju QT interval.

### Konvulzije

Torendo je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s konvulzijama u povijesti bolesti ili s drugim stanjima koja potencijalno snižavaju konvulzivni prag.

### Prijapizam

Zbog alfa adrenergičkog blokirajućeg učinka risperidon može uzrokovati priapizam.

### Regulacija tjelesne temperature

Antipsihotici mogu poremetiti sposobnost organizma da smanji tjelesnu temperaturu. Potreban je oprez kod propisivanja Torenda bolesnicima koji će biti izloženi stanjima koja pridonose povišenju tjelesne temperature, npr. intenzivnom vježbanju, ekstremnim vrućinama, istodobnom uzimanju lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili dehidraciji.

### Antiemetski učinak

U nekliničkim ispitivanjima risperidona opažen je antiemetički učinak. Ako se javi 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 s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mogućnost eliminacije djelatne antipsihotične frakcije je smanjena. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre dolazi do povećanja koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi (vidjeti dio 4.2.).

### Venska tromboembolija

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) u bolesnika koji su liječeni 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 Torendom 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 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 terapije antipsihoticima.

### Pedijatrijska populacija

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

Treba pažljivo pratiti sedativni učinak risperidona u ovoj populaciji zbog mogućih posljedica na sposobnost učenja. Promjena vremena primjene risperidona može smanjiti utjecaj sedacije na sposobnost pažnje u djece i adolescenata.

Risperidon je povezan s porastom tjelesne mase i indeksa tjelesne mase (BMI). Preporučuje se mjerenje tjelesne mase prije početka liječenja te redovito praćenje tjelesne mase tijekom liječenja. Promjene u visini bile su unutar očekivanih granica odgovarajućih za dob u dugotrajnim otvorenim ispitivanjima. Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i visinu nije odgovarajuće ispitivan.

S obzirom na potencijalni utjecaj prolongirane hiperprolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje u djece i adolescenata, potrebna je redovita klinička procjena endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, težine, spolne zrelosti, praćenje menstrualne funkcije i drugih potencijalnih učinaka povezanih s prolaktinom.

Rezultati malog opservacijskog ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet pokazali su da su ispitanici izloženi risperidonu u dobi od 8 do 16 godina bili viši prosječno za 3 do 4,8 cm u odnosu na one ispitanike koji su dobivali druge atipične antipsihotike. To ispitivanje nije bilo odgovarajuće da bi se moglo utvrditi ima li izloženost risperidonu utjecaj na konačnu visinu odraslih ili je to rezultat izravnog učinka risperidona na rast kostiju ili učinka same osnovne bolesti na rast kostiju ili je rezultat bolje kontrole osnovne bolesti što rezultira povećanjem u linearnom rastu.

Tijekom liječenja risperidonom potrebno je redovito pratiti nastaju li ekstrapiramidalni simptomi ili drugi poremećaji pokreta.

Posebne preporuke za doziranje u djece i adolescenata navedene su u dijelu 4.2.

#### Laktoza

Torendo sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

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

### **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. antiaritmici (kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), triciklički antidepresivi (npr. amitriptilin), tetraciklički antidepresivi (npr. maprotilin), neki antihistaminici, drugi antipsihotici, neki antimalarici (npr. kinin i meflokin) te s lijekovima koji uzrokuju neravnotežu elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija), bradikardiju ili onima koji inhibiraju metabolizam risperidona u jetri. Ovaj je popis indikativan i nije cjelovit.

##### *Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav i alkohol*

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

##### *Levodopa i agonisti dopamina*

Risperidon može antagonizirati učinke levodope i ostalih dopaminskih agonista. Ako je ova





kombinacija neophodna, posebno u završnom stadiju Parkinsonove bolesti, trebalo bi propisati najnižu učinkovitu dozu svakog lijeka.

#### *Lijekovi s hipotenzivnim učincima*

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je klinički značajna hipotenzija kod istodobne primjene risperidona i antihipertenziva.

#### *Paliperidon*

Istodobna oralna primjena risperidona s paliperidonom se ne preporučuje, s obzirom da je paliperidon aktivni metabolit risperidona, pri čemu bi kombinacija oba lijeka mogla dovesti do aditivne izloženosti aktivnoj frakciji s antipsihotičnim učinkom.

#### *Psihostimulansi*

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i risperidona može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma nakon promjene u liječenju jednim ili s oba lijeka (vidjeti dio 4.4.).

#### Interakcije povezane s farmakokinetikom

Hrana ne utječe na apsorpciju Torenda.

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 Torenda 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 Torenda.

#### *CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori*

Istodobna primjena Torenda 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 Torenda.

#### *CYP3A4 i/ili P-gp induktori*

Istodobna primjena Torenda 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 Torenda. 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 Torendo 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.

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) s risperidonom u djece i adolescenata nije promijenila farmakokinetiku i djelotvornost risperidona.

### 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.
- topiramata je umjerenom smanjio biorapoloživost 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:

- fenotiazini 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 ritonavinom 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 H<sub>2</sub>-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.
- sertralina, 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 furosemida

- 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 odgovarajućih podataka o primjeni risperidona u trudnica. Risperidon se nije pokazao teratogenim u istraživanjima na životinjama, ali su uočeni drugi oblici toksičnosti za reprodukciju (vidjeti dio 5.3.). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće bila izložena antipsihoticima (uključujući risperidon), postoji rizik pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja, koji mogu varirati ovisno o težini i trajanju, nakon rođenja. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress i poremećaj hranjenja. Prema tome, takvu novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati.

Torendo se u trudnoći ne bi smio koristiti, osim ako nije neophodno. Ako je potrebno ukidanje lijeka u trudnoći, ono ne smije biti naglo.

### *Dojenje*

U istraživanjima na životinjama uočeno je kako se risperidon i 9-hidroksi-risperidon izlučuju u mlijeko. Također je uočeno kako se risperidon i 9-hidroksi-risperidon u malim količinama izlučuju i u majčino mlijeko. Nema podataka o nuspojavama u dojene djece. Stoga bi se trebao procijeniti odnos koristi dojenja i potencijalnog rizika za dijete.

#### Plodnost

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

U nekliničkim ispitivanjima nisu uočeni relevantni učinci.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Torendo može imati mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid (vidjeti dio 4.8.). Stoga se bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima dok se ne utvrdi njihova individualna osjetljivost na Torendo.

#### 4.8. Nuspojave

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

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

Slijede nuspojave koje su dobivene iz kliničkih ispitivanja te postmarketinškog iskustva s risperidonom prema kategoriji učestalosti procijenjenoj u kliničkim ispitivanjima s risperidonom. Učestalost pojavljivanja definirana je 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  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Unutar svake grupe 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
<b>Infekcije i infestacije</b>		pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava, infekcija uha, gripa	infekcija dišnog sustava, cistitis, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, lokalizirana infekcija, virusna infekcija, akarodermatitis	infekcija		
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			neutropenija, snižen broj bijelih krvnih stanica, trombocitopenija, anemija, snižen hematokrit, povišen broj eozinofila	agranulocitoza <sup>c</sup>		
<b>Poremećaji imunološkog</b>			preosjetljivost	anafilaktička reakcija <sup>c</sup>		

H A L M E D  
12 - 01 - 2024  
O D O B R E N O

<b>sustava</b>						
<b>Endokrini poremećaji</b>		hiperprolaktin emija <sup>a</sup>		neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		povećana tjelesna masa, pojačan apetit, smanjen apetit	dijabetes melitus <sup>b</sup> , hiperglikemija, polidipsija, smanjena tjelesna masa, anoreksija, povišen kolesterol u krvi	intoksikacija vodom <sup>c</sup> , hipoglikemija, hiperinzulinemija <sup>c</sup> , povišeni trigliceridi u krvi	dijabetička ketoacidoza	
<b>Psijatrijski poremećaji</b>	insomnija <sup>d</sup>	poremećaj spavanja, agitacija, depresija, anksioznost	manija, stanje konfuzije, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, somnambulizam, poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem, afektivna tupost, anorgazmija		
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	sedacija/somnolencija, parkinsonizam <sup>d</sup> , glavobolja	akatzija <sup>d</sup> , distonija <sup>d</sup> , omaglica, diskinezija <sup>d</sup> , tremor	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, smanjena razina svijesti, konvulzije <sup>d</sup> , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptički maligni sindrom, cerebrovaskularni poremećaj, dijabetička koma, titubacija glave		
<b>Poremećaji oka</b>		zamagljen vid, konjunktivitis	fotofobija, suho oko, pojačana lakrimacija, okularna hiperemija	glaukom, poremećaj kretanja očiju, preokretanje očiju, kraste na rubu vjeđe, sindrom		

				meke šarenice (intraoperacijski) <sup>c</sup>		
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			vertigo, tinitus, bol u uhu			
<b>Srčani poremećaji</b>		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogramu, palpitacije	sinusna aritmija		
<b>Krvožilni poremećaji</b>		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine	plućna embolija, venska tromboza		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		dispneja, faringolaringealna bol, kašalj, epistaksa, nazalna kongestija	aspiracijska pneumonija, kongestija pluća, kongestija dišnog sustava, krepitacije, piskanje, disfonija, respiratorni poremećaj	sindrom apneje za vrijeme spavanja, hiperventilacija		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, suha usta, zubobolja	inkontinencija stolice, fekaloma, gastroenteritis, disfagija, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija crijeva, otečen jezik, heilitis	ileus	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		osip, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suha koža, promjena boje kože, akne, seboroični dermatitis, poremećaj kože, kožne lezije	osip izazvan lijekom, perut	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza <sup>c</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		mišićni spazmi, mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgija	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, abnormalno držanje, ukočenost zglobova, oticanje	rabdomioliza		



			zglobova, mišićna slabost, bol u vratu			
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		urinarna inkontinencija	polakizurija, urinarna retencija, dizurija			
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>				neonatalni sindrom ustezanja lijeka <sup>c</sup>		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoreja, poremećaj menstruacije <sup>d</sup> , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bol u dojkama, nelagoda u dojkama, vaginalni iscjedak	prijapizam <sup>c</sup> , zakašnjela menstruacija, nabreklost dojki, povećanje dojki, iscjedak iz dojki		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		edem <sup>d</sup> , pireksija, bol u prsima, astenija, umor, bol	edem lica, zimica, povišena tjelesna temperatura, abnormalan hod, žeđ, nelagoda u prsima, opća slabost, nenormalni osjećaj, nelagoda	hipotermija, snižena tjelesna temperatura, periferna hladnoća, sindrom ustezanja lijeka, induracija <sup>c</sup>		
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			povišene transaminaze, povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi	žutica		
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>		pad	proceduralna bol			

<sup>a</sup> Hiperprolaktinemija može u nekim slučajevima dovesti do ginekomastije, poremećaja menstrualnog ciklusa, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, poremećaja plodnosti, smanjenog libida i erektilne disfunkcije.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima s risperidonom, ali je primijećeno s risperidonom u postmarketinškom okruženju.

<sup>d</sup> Ekstrapiramidalni poremećaj može se javiti kao: **parkinsonizam** (hipersekreција slinje, mišićno koštana ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, fenomen “zupčaste ukočenosti”, bradikinezija, hipokinezija, izraz lica poput maske, mišićna napetost, akinezija, nuhalna ukočenost, ukočenost mišića, hod tipičan za parkinsonizam te nenormalni glabelarni refleksi, parkinsonični tremor u

mirovanju), **akatzizija** (akatzizija, nemir, hiperkinezija te sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetoza, atetoza i 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 trizmus. 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, sljedeće nuspojave zabilježene su pri uzimanju lijekova s paliperidonom te se mogu očekivati uz risperidon.

**Srčani poremećaji:** sindrom posturalne ortostatske tahikardije

#### *Učinak skupine lijekova*

Kao i kod drugih antipsihotika, nakon stavljanja u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi produljenja QT intervala uz primjenu risperidona. Druge srčane nuspojave povezane s razredom antipsihotika koji produljuju QT interval uključuju ventrikularnu aritmiju, ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, iznenadnu smrt, zastoj srca i torsades de pointes.

#### Venska tromboembolija

Tijekom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze (učestalost nije poznata).

#### *Porast tjelesne mase*

Uspoređujući udio odraslih bolesnika sa shizofrenijom liječenih risperidonom i onih koji su primali placebo, a zadovoljavali su kriterij da je prirast tjelesne mase bio  $\geq 7\%$ , u nekoliko placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su trajala 6-8 tjedana, incidencija porasta tjelesne mase bila je statistički značajno veća u skupini koja je primala risperidon (18%) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (9%). U skupu placebo kontroliranih ispitivanja u trajanju od 3 tjedna u bolesnika s akutnom manijom, incidencija porasta tjelesne mase za  $\geq 7\%$  na kraju ispitivanja bila je usporediva za bolesnike koji su primali risperidon (2,5%) i one koji su primali placebo (2,4%), a bila je nešto veća u bolesnika koji su primali aktivni usporedni lijek (3,5%).

U dugotrajnim ispitivanjima populacije djece i adolescenata s poremećajima ponašanja, srednji porast tjelesne mase iznosio je 7,3 kg nakon 12 mjeseci liječenja. Očekivani godišnji prirast tjelesne mase u zdrave djece u dobi od 5-12 godina iznosi 3 do 5 kg. U dobi od 12-16 godina u djevojaka je održan taj prirast od 3 do 5 kg godišnje, dok dječaci godišnje dobivaju oko 5 kg.

#### Dodatne informacije o posebnim skupinama bolesnika

Nuspojave koje su zabilježene češće u starijih bolesnika s demencijom ili u pedijatrijskih bolesnika nego u populaciji odraslih bolesnika, opisane su u daljnjem tekstu:

#### *Stariji bolesnici s demencijom*

Tijekom kliničkih ispitivanja u starijih bolesnika s demencijom zabilježene su prolazne ishemijske atake i cerebrovaskularni incidenti s učestalošću od 1,4% i 1,5%. Također, sljedeće nuspojave prijavljene su s učestalošću  $\geq 5\%$  u starijih bolesnika s demencijom i s barem dvostruko većom

H A L M E D
12 - 01 - 2024
ODOBRENO

učestalosti nego u ostale odrasle populacije: infekcija urinarnog sustava, periferni edem, letargija i kašalj.

### *Pedijatrijska populacija*

Općenito se očekuje da su nuspojave u djece slične onima koje su zabilježene u odraslih osoba. Sljedeće nuspojave zabilježene su s učestalošću  $\geq 5\%$  u pedijatrijskih bolesnika (5-17 godina starosti) i s barem dvostruko većom učestalošću nego tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih: somnolencija/sedacija, umor, glavobolja, pojačani apetit, povraćanje, infekcije gornjih dišnih putova, kongestija nosa, bol u abdomenu, omaglica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza. Učinak dugotrajnog liječenja risperidonom na spolno sazrijevanje i visinu nije dovoljno istražen (vidjeti dio 4.4. pod „Pedijatrijska populacija“).

### 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**

### *Simptomi*

Općenito, zabilježeni 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 zabilježeni su i produljenje QT intervala i konvulzije. Zabilježen je *torsades de pointes*, povezan s kombiniranim predoziranjem risperidonom i paroksetinom.

U slučaju akutnog predoziranja, treba razmotriti mogućnost da se radi o predoziranju s više lijekova.

### *Liječenje*

Potrebno je osigurati i održavati prohodnost dišnih putova te omogućiti odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju. Treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena, ali samo ako je od ingestije lijeka prošlo manje od jednog sata. Odmah treba započeti s praćenjem kardiovaskularne funkcije, uključujući i kontinuirano praćenje EKG-a kako bi se uočile moguće aritmije.

Za risperidon 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: Psihotropici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX08

### Mehanizam djelovanja

Risperidon je selektivni monoaminergički antagonist jedinstvenih svojstava. Posjeduje visoki afinitet za serotoninergičke 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergičke D<sub>2</sub> receptore. Risperidon se veže i na alfa<sub>1</sub>-adrenergičke receptore te, s manjim afinitetom i na H<sub>1</sub>-histaminergičke i alfa<sub>2</sub>-adrenergičke receptore. Risperidon nema afiniteta za kolinergičke receptore. Iako je risperidon snažan antagonist D<sub>2</sub>, koji, smatra se, poboljšava pozitivne simptome shizofrenije, on uzrokuje manju depresiju motoričke aktivnosti i potiče katepsiju manje nego klasični antipsihotici. Uravnoteženi centralni antagonizam serotonina i

H A L M E D
12 - 01 - 2024
ODOBRENO

dopamina može smanjiti podložnost ekstrapiramidalnim nuspojavama i proširiti terapijsko djelovanje na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Shizofrenija*

Učinkovitost risperidona u kratkotrajnom liječenju shizofrenije ustanovljena je u četiri ispitivanja u trajanju od 4-8 tjedana, u koja je uključeno više od 2500 bolesnika koji su ispunili DSM-IV kriterije za shizofreniju. U placebom kontroliranom 6-tjednom ispitivanju koje je uključivalo titraciju risperidona u dozama do 10 mg/dan primijenjeno u dvije doze, risperidon se pokazao superiornim placebo po ukupnom rezultatu na BPRS ljestvici (engl. *Brief Psychiatric Rating Scale*). U 8-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju s četiri fiksne doze risperidona (2, 6, 10 i 16 mg/dan, primijenjeno u dvije doze), sve četiri skupine koje su primale risperidon bile su superiorne placebo po ukupnom rezultatu na Ljestvici pozitivnih i negativnih sindroma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS*). U 8-tjednom ispitivanju usporedbe doza, s 5 fiksnih doza risperidona (1, 4, 8, 12 i 16 mg/dan, primijenjeno u dvije doze), skupine koje su primale doze risperidona od 4, 8 i 16 mg/dan bile su superiorne skupini koja je primala 1 mg risperidona po ukupnom rezultatu na PANSS ljestvici. U 4-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju usporedbe doza s 2 fiksne doze risperidona (4 i 8 mg/dan, primijenjeno jednom dnevno), obje skupine koje su primale risperidon bile su superiorne skupini koja je primala placebo u nekoliko parametara PANSS ljestvice, uključujući ukupni rezultat i mjeru odgovora (>20% smanjenje ukupnog rezultata na PANSS ljestvici). U dugotrajnijem ispitivanju, ambulantni odrasli bolesnici koji su ispunjavali DSM-IV kriterije za shizofreniju i koji su bili klinički stabilni najmanje 4 tjedna na antipsihotičkoj terapiji, randomizirani su u skupinu koja je primala 2 do 8 mg/dan risperidona ili u skupinu koja je primala haloperidol tijekom 1-2 godine s ciljem praćenja relapsa. U ispitivanom razdoblju, u bolesnika koji su primali risperidon do relapsa je došlo znatno kasnije nego u bolesnika koji su primali haloperidol.

#### *Manične epizode u bipolarnom poremećaju*

Učinkovitost monoterapije risperidonom u akutnom liječenju maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I dokazana je u tri dvostruko-slijepa placebo kontrolirana ispitivanja monoterapije, u oko 820 bolesnika s bipolarnim poremećajem I, prema DSM-IV kriterijima. U tri ispitivanja pokazalo se da je risperidon u dozi od 1 do 6 mg/dan (početna doza 3 mg u dva te 2 mg u jednom ispitivanju) bio značajno bolji od placeba u postizanju prethodno definirane primarne mjere ishoda, tj. promjene ukupnog rezultata na Youngovoj ocjenskoj ljestvici za maniju (engl. *Young Mania Rating Scale - YMRS*) u trećem tjednu u odnosu na početne vrijednosti. Sekundarne mjere učinka su bile konzistentne s primarnim mjerama. Postotak bolesnika sa smanjenjem ukupnog rezultata na YMRS ljestvici za  $\geq 50\%$  u trećem tjednu bio je značajno veći u skupini koja je primala risperidon u odnosu na placebo. Jedna od tri studije uključivala je skupinu na haloperidolu i dvostruko-slijepu fazu održavanja u trajanju od 9 tjedana. Učinkovitost je održana tijekom 9 tjedana terapije održavanja. Promjene ukupnog rezultata na YMRS ljestvici u odnosu na početne vrijednosti pokazale su kontinuirano poboljšanje i bile su usporedive za risperidon i haloperidol u 12. tjednu.

Djelotvornost risperidona kao dodatka stabilizatorima raspoloženja u liječenju akutne manije dokazana je u jednoj od dvije dvostruko-slijepa studije u trajanju od 3 tjedna s 300 uključenih bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterije za bipolarni poremećaj tipa I. U jednom trotjednom ispitivanju, risperidon u dozi od 1 do 6 mg/dan, počevši s 2 mg/dan je, kao dodatak litiju ili valproatu, bio učinkovitiji od litija ili valproata primijenjenih samostalno u postizanju prethodno definirane primarne mjere ishoda, tj. promjene ukupnog rezultata na YMRS ljestvici u trećem tjednu u odnosu na početne vrijednosti. U drugom trotjednom ispitivanju, risperidon u dozi od 1 do 6 mg/dan, počevši s 2 mg/dan, kao dodatak litiju, valproatu ili karbamazepinu nije bio učinkovitiji od litija, valproata ili karbamazepina primijenjenih samostalno u smanjenju ukupnog rezultata na YMRS ljestvici. Moguće objašnjenje za neuspjeh ove studije je indukcija klirensa risperidona i 9-hidroksi-risperidona karbamazepinom, što je dovelo do supertapijskih razina risperidona i 9-hidroksi-risperidona. Kad je skupina koja je primala karbamazepin isključena iz post-hoc analize, risperidon je u kombinaciji s litijem ili valproatom bio superioran litiju ili valproatu primijenjenima samostalno u smanjenju ukupnog rezultata na YMRS ljestvici.

### *Perzistentna agresija u demenciji*

Djelotvornost risperidona u liječenju bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (BPSD), koji uključuju poremećaje ponašanja poput agresivnosti, agitiranosti, psihoze, aktivnosti i afektivnih poremećaja, dokazana je u 3 dvostruko-slijepa placebom kontrolirana ispitivanja s 1150 starijih bolesnika s umjerenom ili teškom demencijom. U jednom ispitivanju korištene su fiksne doze risperidona od 0,5, 1 i 2 mg/dan. Dva ispitivanja s fleksibilnim doziranjem imale su raspon doza risperidona između 0,5 i 4 mg/dan, odnosno između 0,5 i 2 mg/dan. Risperidon je pokazao statistički značajnu i klinički važnu učinkovitost u liječenju agresije te manje konzistentnu u liječenju agitacije i psihoze u starijih bolesnika s demencijom (mjereno ljestvicom patologije ponašanja u Alzheimerovoj bolesti (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale - BEHAVE-AD) i Cohen-Mansfieldovim popisom simptoma agitiranosti (Cohen-Mansfield Agitation Inventory – CMAI). Terapijski učinak risperidona bio je neovisan o rezultatu ispita Mini-Mental State Examination (MMSE) te, posljedično, o težini demencije, o sedativnim svojstvima risperidona, o prisutnosti ili odsutnosti psihoze kao i o tipu demencije – Alzheimerovoj, vaskularnoj ili miješanoj (vidjeti i dio 4.4.).

### Pedijatrijska populacija

#### *Poremećaj ponašanja*

Učinkovitost risperidona u kratkoročnom liječenju poremećaja ponašanja dokazana je u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja s oko 240 bolesnika u dobi od 5 do 12 godina s dijagnosticiranim poremećajem u ponašanju (prema DSM-IV kriterijima) te graničnim intelektualnim sposobnostima ili blagom do umjerenom mentalnom retardacijom ili poremećajem učenja. U dva ispitivanja, risperidon je u dozi od 0,02 do 0,06 mg/kg/dan bio značajno bolji od placeba u postizanju prethodno definiranog primarnog ishoda, tj. promjeni u 6. tjednu u odnosu na početne vrijednosti na Ljestvici problema ophođenja (Conduct Problem subscale) koja je dio Nisonger-Childovog obrasca za ocjenu ponašanja (Nisonger-Child Behaviour Rating Form - N-CBRF).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Risperidon se metabolizira u 9-hidroksi-risperidon, koji farmakološki djeluje slično kao i risperidon (vidjeti dio *Biotransformacija i eliminacija*).

### Apsorpcija

Risperidon se nakon oralne primjene u potpunosti apsorbira i u roku od 1 do 2 sata postiže vršne koncentracije u plazmi. Apsolutna oralna bioraspoloživost risperidona iznosi 70% (CV=25%). Relativna oralna bioraspoloživost risperidona iz tableta iznosi 94% (CV=10%) u usporedbi s otopinom. Hrana ne utječe na apsorpciju risperidona te se stoga može uzimati sa ili bez hrane. U većine bolesnika stanje dinamičke ravnoteže risperidona postiže se nakon jednog dana, a 9-hidroksi-risperidona nakon 4-5 dana primjene.

### Distribucija

Distribucija risperidona je brza. Volumen distribucije iznosi 1-2 l/kg. Risperidon se u plazmi veže na albumin i alfa<sub>1</sub>-kiseli glikoprotein. Vežanje risperidona na bjelančevine plazme iznosi 90%, a 9-hidroksi-risperidona 77%.

### Biotransformacija

Risperidon se metabolizira pomoću izoenzima citokroma CYP2D6 u 9-hidroksi-risperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksi-risperidon predstavljaju djelatnu frakciju s antipsihotičkim učinkom. CYP2D6 podložan je genetskom polimorfizmu. Brzi CYP2D6 metabolizatori brzo pretvaraju risperidon u 9-hidroksi-risperidon, dok ga slabi metabolizatori pretvaraju znatno sporije. Unatoč tome što brzi metabolizatori imaju manju koncentraciju risperidona i više 9-hidroksi-risperidona od slabih metabolizatora, farmakokinetika kombinacije risperidona i 9-hidroksi-risperidona (tj. djelatna frakcija s antipsihotičnim učinkom), nakon jednokratne i višestrukih doza jednaka 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 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-hidroksi-risperidon predstavljaju 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-hidroksi-risperidona i djelatne frakcije s antipsihotičkim učinkom iznosi 24 sata.

#### Linearnost/ nelinearnost

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

#### Stariji bolesnici, oštećenje funkcije jetre i bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje jedne doze s oralnim risperidonom pokazalo je u prosjeku 43% veće koncentracije aktivne antipsihotične frakcije u plazmi, 38% dulje poluvrijeme i 30% manji klirens aktivne antipsihotične frakcije u starijih osoba.

U odraslih s umjerenom bubrežnom bolešću klirens aktivnog dijela bio je približno 48% klirensa u mladih zdravih odraslih. U odraslih s teškom bubrežnom bolešću klirens aktivnog dijela bio je približno 31% klirensa u mladih zdravih odraslih. Poluvrijeme aktivnog dijela bilo je 16,7 sati u mladih odraslih, 24,9 sati u odraslih s umjerenom bubrežnom bolešću (ili približno 1,5 puta duže u odnosu na mlade odrasle osobe) te 28,8 sati u onih s teškom bubrežnom bolešću (ili približno 1,7 puta duže u odnosu na mlade odrasle osobe).

Koncentracija risperidona u plazmi bila je normalna u bolesnika s insuficijencijom jetre, ali je srednja vrijednost slobodne frakcije u plazmi bila povišena za 37,1%. Oralni klirens i poluvrijeme eliminacije risperidona i aktivnog dijela u odraslih s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre nije značajno različito od parametara u mladih zdravih osoba.

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Spol, rasa i navika pušenja

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

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U istraživanjima (sub)kronične toksičnosti, u kojima je primjena počela u spolno nezrelih štakora i pasa, uočeni su o dozi ovisni učinci na muške i ženske spolne organe i mliječnu žlijezdu. Ti su učinci bili povezani s povišenim razinama prolaktina u serumu, uslijed djelovanja risperidona na blokadu D<sub>2</sub>-receptora. Osim toga, istraživanja tkivne kulture ukazuju da prolaktin može stimulirati rast stanica tumora dojke u čovjeka. Risperidon nije bio teratogen u štakora i zečeva. U studijama reprodukcije u štakora kojima je davan risperidon zabilježene su nuspojave u ponašanju roditelja kod parenja te u težini pri okotu i preživljavanju mladunčadi. Intrauterino izlaganje risperidonu u štakora je bilo povezano s kognitivnim deficitima u odrasloj dobi. Primjena drugih antagonista dopamina skotnim ženjkama životinja uzrokovala je negativne učinke na učenje i motorički razvoj potomaka. U ispitivanju toksičnosti u juvenilnih štakora kojima se davao oralni risperidon, uočen je povećani



mortalitet u mladunčadi i zastoj u fizičkom razvoju. U ispitivanju u trajanju od 40 tjedana na juvenilnim psima kojima se oralno davao risperidon, bilo je odgođeno spolno sazrijevanje. Na temelju AUC, na rast dugih kostiju u pasa nije utjecala 3,6 puta veća izloženost od maksimalne izloženosti u adolescenata (1,5 mg/dan) u ljudi; dok je učinak na duge kosti i spolno sazrijevanje uočen pri 15 puta većoj izloženosti od izloženosti u adolescenata u ljudi.

Risperidon nije pokazao genotoksičnost u bateriji testova. U istraživanjima karcinogenosti oralnih doza risperidona u štakora i miševa zabilježen je porast adenoma hipofize (u miševa), endokrinih adenoma gušterače (u štakora) i adenoma mliječne žlijezde (u obje vrste). Ti se tumori mogu povezati s produljenim antagonizmom dopaminskih D2-receptora i hiperprolaktinemijom. Značaj tih tumorskih nalaza u glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat. Životinjski modeli *in vitro* i *in vivo* pokazuju da risperidon u visokim dozama može uzrokovati produljenje QT intervala, koje je povezano s teoretskim povećanjem rizika od torsades de pointes u bolesnika.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra:

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

#### Film ovojnica:

##### *1 mg filmom obložene tablete:*

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
propilenglikol

##### *2 mg filmom obložene tablete:*

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
propilenglikol  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

##### *3 mg filmom obložene tablete:*

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
propilenglikol  
boja Quinoline Yellow (E104)

##### *4 mg filmom obložene tablete:*

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
propilenglikol  
boja Quinoline Yellow (E104)

boja Indigo Carmine (E132)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 20, 30 i 60 filmom obloženih tableta, u kutiji.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Torendo 1 mg filmom obložene tablete: HR-H-570513281

Torendo 2 mg filmom obložene tablete: HR-H-532788983

Torendo 3 mg filmom obložene tablete: HR-H-583443406

Torendo 4 mg filmom obložene tablete: HR-H-920493657

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. rujna 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12. siječnja 2024.

<b>H A L M E D</b>
12 - 01 - 2024
<b>ODOBRENO</b>