

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Torendo 0,5 mg
Torendo 1 mg
Torendo 2 mg
Torendo 3 mg
Torendo 4 mg
Torendo 6 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg risperidónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg risperidónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg risperidónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg risperidónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg risperidónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 6 mg risperidónu.

Pomocné látky so známym účinkom:

	0,5 mg filmom obalené tablety	1 mg filmom obalené tablety	2 mg filmom obalené tablety	3 mg filmom obalené tablety	4 mg filmom obalené tablety	6 mg filmom obalené tablety
Laktóza	55,3 mg	110,6 mg	109,9 mg	109,2 mg	108,4 mg	107,0 mg
Sodík	0,466 mg (0,021 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

0,5 mg: Červeno-hnedé oválne bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
1 mg: Biele oválne bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
2 mg: Oranžové oválne bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
3 mg: Žlté oválne bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
4 mg: Zelené oválne bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
6 mg: Žlto-hnedé okrúhle bikonvexné, filmom obalené tablety.

0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg a 4 mg: Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Torendo je indikované na liečbu schizofrénie.

Torendo je indikované na liečbu stredne závažných až závažných manických epizód spojených s bipolárnymi poruchami.

Torendo je indikované na krátkodobú liečbu (trvajúcu do 6 týždňov) perzistentnej agresivity u pacientov so stredne závažnou až závažnou Alzheimerovou demenciou, ktorí neodpovedajú na žiadne nefarmakologické postupy a u ktorých je riziko, že poškodia seba alebo iných.

Torendo je indikované na krátkodobú symptomatickú liečbu (trvajúcu do 6 týždňov) perzistentnej agresivity pri poruchách správania u detí od 5 rokov a dospievajúcich s podpriemernou úrovňou intelektuálnych funkcií alebo s mentálnou retardáciou diagnostikovanou podľa kritérií DSM-IV, u ktorých závažnosť agresivity alebo iného disruptívneho správania vyžaduje farmakologickú liečbu. Farmakologická liečba má byť integrálnou súčasťou komplexnejšieho liečebného programu, zahŕňajúceho psychosociálnu a edukačnú intervenciu. Odporúča sa, aby risperidón predpisoval špecialista v oblasti detskej neurológie a psychiatrie detí a dospievajúcich alebo lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch správania u detí a dospievajúcich.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Schizofrénia

Dospelí

Torendo sa môže podávať jeden alebo dvakrát denne.

Terapia sa má začať dávkou 2 mg risperidónu denne. Na druhý deň sa môže dávka zvýšiť na 4 mg. Potom môže dávka zostať nezmenená alebo, ak je to potrebné, ďalej sa titrovať. Zvyčajná optimálna denná dávka je 4 – 6 mg. U niektorých pacientov môže byť vhodná pomalšia titračná fáza a nižšia úvodná a udržiavacia dávka.

Pri dávkach nad 10 mg/deň sa nepreukázala vyššia účinnosť ako pri nižších dávkach a tieto vyššie dávky môžu spôsobiť zvýšenú incidenciu extrapyramídových symptómov. Bezpečnosť dávok nad 16 mg/deň sa nehodnotila a preto sa neodporúčajú.

Starší pacienti

Odporúča sa úvodná dávka 0,5 mg dvakrát denne. Túto dávku je možné individuálne upravovať, a to zvýšeniami dávky o 0,5 mg dvakrát denne až na dávky 1 – 2 mg dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Risperidón sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov so schizofréniou z dôvodu nedostatku údajov o účinnosti v tejto skupine pacientov.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche

Dospelí

Torendo sa má podávať raz denne s úvodnou dávkou 2 mg risperidónu. Ak je to potrebné, dávkovanie sa má upraviť v intervaloch nie kratších ako 24 hodín zvýšením dávky o 1 mg denne. Risperidón sa

môže podávať vo flexibilných dávkach v rozpätí 1 – 6 mg denne za účelom optimalizácie stupňa účinnosti a tolerancie u jednotlivých pacientov. U pacientov s manickými epizódami sa denné dávky nad 6 mg risperidónu nehodnotili.

Tak ako pri všetkých symptomatických liečbach, dlhodobé užívanie Torenda sa musí neustále prehodnocovať.

Starší pacienti

Odporúča sa úvodná dávka 0,5 mg dvakrát denne. Túto dávku je možné individuálne upravovať, a to zvýšeniami dávky o 0,5 mg dvakrát denne až na dávky 1 – 2 mg dvakrát denne. Keďže klinické skúsenosti u starších pacientov sú obmedzené, je potrebná zvýšená opatrnosť.

Pediatrická populácia

Risperidón sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov s bipolárnou mániou z dôvodu nedostatku údajov o účinnosti u tejto skupiny pacientov.

Perzistentná agresivita u pacientov so stredne závažnou až závažnou Alzheimerovou demenciou

Odporúča sa úvodná dávka 0,25 mg dvakrát denne. Toto dávkovanie sa môže upraviť zvýšeniami dávky o 0,25 mg dvakrát denne podľa individuálnej potreby pacienta, nie však častejšie ako každý druhý deň. U väčšiny pacientov je optimálna dávka 0,5 mg dvakrát denne. Niektorí pacienti však môžu potrebovať dávky až 1 mg dvakrát denne.

U pacientov s perzistentnou agresivitou pri Alzheimerovej demencii sa risperidón nemá používať dlhšie ako 6 týždňov. Počas liečby je potrebné pacienta často a pravidelne kontrolovať a pokračovanie liečby prehodnocovať.

Poruchy správania

Deti a dospievajúci od 5 do 18 rokov

U osôb s telesnou hmotnosťou ≥ 50 kg sa odporúča úvodná dávka 0,5 mg raz denne. Toto dávkovanie sa môže upraviť zvyšovaním dávky o 0,5 mg raz denne podľa individuálnej potreby pacienta, nie však častejšie ako každý druhý deň. U väčšiny pacientov je optimálna dávka 1 mg raz denne. Niektorí pacienti však môžu potrebovať dávky 0,5 mg raz denne zatiaľ čo iní 1,5 mg raz denne. U osôb s telesnou hmotnosťou < 50 kg sa odporúča úvodná dávka 0,25 mg raz denne. Toto dávkovanie sa môže upraviť zvyšovaním dávky o 0,25 mg raz denne podľa individuálnej potreby pacienta, nie však častejšie ako každý druhý deň. U väčšiny pacientov je optimálna dávka 0,5 mg raz denne. Niektorí pacienti však môžu potrebovať dávky 0,25 mg raz denne, zatiaľ čo iní 0,75 mg raz denne.

Tak ako pri všetkých symptomatických liečbach, dlhodobé užívanie risperidónu sa musí neustále prehodnocovať.

Risperidón sa neodporúča používať u detí mladších ako 5 rokov, nakoľko nie sú skúsenosti s deťmi mladšími ako 5 rokov s týmto ochorením.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšiu schopnosť eliminovať aktívnu antipsychotickú frakciu ako dospelí s normálnou funkciou obličiek. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú vyššiu plazmatickú koncentráciu voľnej frakcie risperidónu.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, bez ohľadu na indikáciu, úvodná a udržiavacia dávka má byť polovičná a titrácia dávky má byť pomalšia.

V týchto skupinách pacientov sa má risperidón používať s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Torendo je určené na perorálne použitie. Potrava nemá vplyv na absorpciu risperidónu.

Pri ukončovaní liečby sa odporúča postupné vysadzovanie lieku. Po náhlom vysadení vysokých dávok antipsychotík boli veľmi zriedkavo hlásené akútne príznaky z vysadenia, vrátane nauzey, vracania, potenia a nespavosti (pozri časť 4.8). Môže sa tiež vyskytnúť recidíva psychotických príznakov a boli hlásené aj mimovoľné pohyby (ako sú akatázia, dystónia a dyskinéza).

Prechod z iných antipsychotík

Na začiatku terapie risperidónom sa odporúča ukončiť predchádzajúcu liečbu postupne, ak je to klinicky potrebné. V prípade potreby, pri prechode z depotnej formy antipsychotika na risperidón sa odporúča začať terapiu risperidónom v čase plánovanej nasledovnej injekčnej dávky. Potreba pokračovania existujúcej liečby antiparkinsonikami sa má pravidelne prehodnocovať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Starší pacienti s demenciou

Zvýšená mortalita u starších pacientov s demenciou

Výsledky meta-analýzy zo 17 kontrolovaných štúdií, kde boli starší pacienti s demenciou liečení atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu ukázali, že u pacientov liečených atypickými antipsychotikami bola zvýšená úmrtnosť v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo. V placebom kontrolovaných štúdiách s risperidónom bola v tejto populácii incidencia úmrtnosti 4,0 % u pacientov liečených risperidónom v porovnaní s 3,1 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Pomer pravdepodobnosti „odds ratio“ (95 % presný interval spoľahlivosti) bol 1,21 (0,7; 2,1). Priemerný vek pacientov, ktorí zomreli bol 86 rokov (v rozsahu 67 – 100 rokov). Údaje z dvoch veľkých pozorovacích štúdií preukázali, že u starších pacientov s demenciou, ktorí sú liečení konvenčnými antipsychotikami, je tiež mierne zvýšené riziko úmrtia, v porovnaní s neliečenými pacientmi. Kvôli nedostačujúcim údajom sa nedá presne určiť miera rizika a nie sú známe príčiny zvýšeného rizika. Nie je jasné, do akej miery môže byť zvýšená mortalita v pozorovacích štúdiách pripísaná antipsychotickým liekom a do akej miery niektorým stavom pacienta.

Súbežné užívanie s furosemidom

V placebom kontrolovaných štúdiách s risperidónom u starších pacientov s demenciou bola súbežná liečba risperidónom a furosemidom spojená s vyššou mortalitou (7,3 %; priemerný vek 89 rokov, v rozsahu 75 – 97 rokov) v porovnaní s liečbou samotným risperidónom (3,1 %; priemerný vek 84 rokov, v rozsahu 70 – 96 rokov) alebo samotným furosemidom (4,1 %; priemerný vek 80 rokov, v rozsahu 67 – 90 rokov). Zvýšená mortalita u pacientov liečených súbežne furosemidom a risperidónom bola pozorovaná v dvoch zo štyroch klinických štúdií. Súbežné užívanie risperidónu a iných diuretík (najmä tiazidových diuretík používaných v nízkych dávkach) nebolo spojené s podobnými nálezmi.

Nezistili sa žiadne patofyziologické mechanizmy, ktoré by jasne vysvetľovali tento nález, a nepozoroval sa žiadny zodpovedajúci mechanizmus vedúci k úmrtiu. Napriek tomu je potrebná

obozretnosť a je potrebné posúdiť riziká a prínos tejto kombinácie alebo súbežného užívania iných silných diuretik ešte pred začatím užívania.

U pacientov liečených inými diuretikami v kombinácii s risperidónom sa mortalita nezvýšila. Dehydratácia, bez ohľadu na liečbu, bola všeobecne rizikovým faktorom úmrtnosti a treba jej u starších pacientov s demenciou predchádzať.

Cerebrovaskulárne nežiaduce účinky (Cerebrovascular Adverse Events – CVAE)

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách bolo pozorované približne trojnásobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich účinkov u populácie pacientov s demenciou liečených niektorými atypickými antipsychotikami.

Údaje zo šiestich placebom kontrolovaných štúdií s risperidónom prevažne u starších pacientov (> 65 rokov) s demenciou ukázali, že CVAE (závažné a nezávažné, kombinované) sa vyskytli u 3,3 % (33/1009) pacientov liečených risperidónom a u 1,2 % (8/712) pacientov užívajúcich placebo. Pomer pravdepodobnosti „odds ratio“ (95 % presný interval spoľahlivosti) bol 2,96 (1,34; 7,50).

Mechanizmus nárastu rizika nie je známy. Nárast rizika sa nemôže vylúčiť ani pri iných antipsychotikách alebo inej populácii pacientov. Risperidón sa má používať opatrne u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik cerebrovaskulárnej príhody.

Riziko CVAE bolo významne vyššie u pacientov so zmiešaným alebo vaskulárnym typom demencie v porovnaní s Alzheimerovou demenciou. Z tohto dôvodu pacienti s iným typom demencie ako je Alzheimerova demencia nemajú byť liečení risperidónom.

Lekárom sa odporúča vyhodnotiť pomer rizika a prínosu podávania risperidónu starším pacientom s demenciou, pričom je potrebné vziať do úvahy rizikové predpoklady pre vznik cerebrovaskulárnej príhody u jednotlivých pacientov. Pacienti/opatrovatelia musia byť upozorení na potrebu okamžitého hlásenia prejavov a príznakov potenciálnej CVAE, ako je náhla únava alebo znečlivenie tváre, rúk alebo nôh a problémy s rečou alebo videním. Bezodkladne je potrebné zvážiť všetky možnosti liečby, vrátane prerušenia liečby risperidónom.

Risperidón sa má používať len krátkodobo na liečbu perzistentnej agresivity u pacientov so stredne závažnou až závažnou Alzheimerovou demenciou ako doplnok ku nefarmakologickej liečbe, ktorá má obmedzenú alebo žiadnu účinnosť a pri potenciálnom riziku poškodzovania seba alebo iných.

Pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať a potrebu ďalšej liečby prehodnocovať.

Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na inhibičnú aktivitu risperidónu na alfa-receptoroch môže nastať (ortostatická) hypotenzia, najmä v úvodnom období titrovania dávky. Klinicky významná hypotenzia sa pozorovala po uvedení lieku na trh pri súbežnom použití risperidónu a antihypertenzív. Risperidón sa má podávať s opatrnosťou pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. zlyhanie srdca, infarkt myokardu, poruchy prevodového systému, dehydratácia, hypovolémia alebo cerebrovaskulárne ochorenie) a dávka sa má postupne titrovať podľa odporúčania (pozri časť 4.2). Ak nastane hypotenzia, treba zvážiť zníženie dávky.

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe antipsychotikami, vrátane risperidónu, boli hlásené prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. V priebehu postmarketingového sledovania bola agranulocytóza hlásená veľmi zriedkavo (< 1/10 000 pacientov).

Pacientov s klinicky významným nízkym počtom leukocytov v anamnéze alebo s liekom indukovanou leukopéniou/neutropéniou treba sledovať prvých niekoľko mesiacov liečby a treba zvážiť prerušenie liečby risperidónom pri prvých prejavoch klinicky významného poklesu počtu leukocytov, ak nie sú prítomné iné kauzálne faktory. U pacientov s klinicky významnou neutropéniou treba starostlivo

sledovať horúčku alebo iné príznaky alebo znaky infekcie a ihneď ich liečiť, ak sa takéto príznaky alebo znaky objavia. U pacientov so závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov $< 1 \times 10^9/l$) sa má liečba risperidónom prerušiť a sledovať počet leukocytov až do zotavenia.

Tardívna dyskinéza/extrapiramídové symptómy (TD/EPS)

Lieky s vlastnosťami antagonistov dopamínových receptorov sú spájané so vznikom tardívnych dyskinéz charakterizovaných rytmickými mimovoľnými pohybmi predovšetkým jazyka a/alebo tváre. Výskyt extrapyramídových symptómov je rizikovým faktorom pre rozvoj tardívnych dyskinéz. Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zväziť prerušenie podávania všetkých antipsychotík.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov súbežne užívajúcich psychostimulanciá (napr. metylfenidát) s risperidónom, pretože extrapyramídové symptómy sa môžu objaviť pri úprave dávky jedného alebo oboch liečiv. Odporúča sa postupné ukončenie liečby stimulanciami (pozri časť 4.5).

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Pri liečbe antipsychotikami bol zaznamenaný neuroleptický malígny syndróm charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, autonómnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšenými hladinami kreatinínfosfokinázy. Ďalšie prejavy môžu zahŕňať myoglobínúriu (rabdomyolýzu) a akútne zlyhanie obličiek. V takomto prípade treba ukončiť podávanie všetkých antipsychotík, vrátane risperidónu.

Parkinsonova choroba a demencia s Lewyho telieskami

Pri predpisovaní antipsychotík, vrátane risperidónu, u pacientov s Parkinsonovou chorobou alebo s demenciou s Lewyho telieskami (DLB – Dementia with Lewy Bodies) musí lekár posúdiť pomer rizika a prínosu liečby. Risperidón môže zhoršiť Parkinsonovu chorobu. U oboch skupín pacientov môže byť zvýšené riziko neuroleptického malígneho syndrómu alebo zvýšená citlivosť na antipsychotickú liečbu. Takíto pacienti boli vylúčení z klinického skúšania. Táto zvýšená citlivosť sa môže prejavovať zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nestabilitou s vysokým výskytom pádov a taktiež aj extrapyramídovými symptómami.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby risperidónom bola hlásená hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia existujúceho diabetu. V niektorých prípadoch sa objavil nárast telesnej hmotnosti, čo mohlo byť predispozičným faktorom. Veľmi zriedkavo bolo hlásené spojenie s ketoacidózou a zriedkavo s diabetickou kómou. Odporúča sa primerané klinické monitorovanie u pacientov v súlade so zavedenými pokynmi pre podávanie antipsychotických liekov. Pacienti liečení atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, majú byť monitorovaní na príznaky hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom mellitus majú byť pravidelne monitorovaní na zhoršenie glykémie.

Nárast telesnej hmotnosti

Počas užívania risperidónu boli hlásené prípady signifikantného nárastu telesnej hmotnosti. Telesná hmotnosť sa má pravidelne kontrolovať.

Hyperprolaktinémia

Hyperprolaktinémia je častý vedľajší účinok liečby Toremom. Vyšetrenie hladiny prolaktínu v plazme sa odporúča u pacientov s výskytom vedľajších účinkov súvisiacich s prolaktínom (napr. gynekomastia, poruchy menštruácie, anovulácia, porucha fertility, pokles libida, erektilná dysfunkcia, galaktorea).

Štúdie tkanivových kultúr naznačujú, že rast buniek v tumoroch prsníka u ľudí môže byť stimulovaný prolaktínom. Aj napriek tomu, že v klinických a epidemiologických štúdiách nebola potvrdená jasná spojitosť s podávaním antipsychotík, u pacientov s relevantnou anamnézou je potrebná opatrnosť. Risperidón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s pre-existujúcou hyperprolaktinémiou a u pacientov s možnými prolaktín-dependentnými tumormi.

Predĺženie QT intervalu

Po uvedení lieku na trh bolo veľmi zriedkavo hlásené predĺženie QT intervalu. Tak ako pri iných antipsychotikách, opatrnosť je potrebná pri predpisovaní risperidónu pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením, rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu, bradykardiou alebo poruchami elektrolytov (hypokalémia, hypomagnezémia) z dôvodu zvýšeného rizika arytmogénnych účinkov a pri súbežnom podávaní s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

Záchvaty

Risperidón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných stavov, ktoré potenciálne znižujú prah záchvatu.

Priapizmus

Pri liečbe risperidónom sa môže vyskytnúť priapizmus vzhľadom na jeho účinok na inhibíciu alfa-adrenergických receptorov.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotiká spôsobujú narušenie schopnosti znižovať telesnú teplotu. Pri predpisovaní risperidónu pacientom so stavmi, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu telesnej teploty napr. namáhavé cvičenie, vystavenie sa vysokým teplotám, súbežná liečba s anticholinergikami, dehydratácia, sa odporúča primeraná starostlivosť.

Antiemetický účinok

V predklinických štúdiách s risperidónom sa pozoroval antiemetický účinok. V prípade, že sa tento účinok vyskytne u ľudí, môže zakrývať príznaky a symptómy predávkovania niektorými liekmi alebo stavov, ako napr. obštrukcia čreva, Reyov syndróm a nádor mozgu.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšiu schopnosť vylučovať aktívnu antipsychotickú frakciu ako dospelý s normálnou funkciou obličiek. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú zvýšené koncentrácie voľnej frakcie risperidónu v plazme (pozri časť 4.2).

Venózna tromboembólia

V súvislosti s užívaním antipsychotík boli hlásené prípady venóznej tromboembólie (VTE). Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, je nutné identifikovať všetky možné rizikové faktory pre VTE pred, ako aj počas liečby risperidónom a majú sa vykonať preventívne opatrenia.

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky

Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS) sa pozoroval počas operácie katarakty u pacientov liečených liekmi s alfa 1a-adrenergickým antagonistickým účinkom, vrátane risperidónu (pozri časť 4.8).

IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas a po operácii. Pred operáciou treba očného chirurga informovať o užívaní liekov s alfa 1a-adrenergným antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby blokujúcej alfa 1 pred operáciou katarakty sa nestanovil a musí sa porovnať s rizikom ukončenia antipsychotickej liečby.

Pediatrická populácia

Pred predpísaním risperidónu dieťaťu alebo dospelievajúcemu s poruchami správania je potrebné u pacienta komplexne vyšetriť fyzické a sociálne príčiny agresívneho správania ako je bolesť alebo nevhodné životné prostredie.

Sedatívny účinok risperidónu sa má u tejto skupiny pacientov starostlivo monitorovať z dôvodu možného ovplyvnenia schopnosti učiť sa. Zmena času podávania risperidónu môže zlepšiť dopad sedácie na pozornosť u detí a dospelievajúcich.

Risperidón bol spojený s miernym nárastom telesnej hmotnosti a BMI. Odporúča sa meranie hmotnosti pred začatím liečby a pravidelné sledovanie hmotnosti. Zmeny výšky v dlhodobých otvorených rozsiahlych štúdiách boli vzhľadom k veku v norme. Účinok dlhodobej liečby risperidónom na sexuálne dospievanie a rast sa adekvátne neštudoval.

Z dôvodu potenciálnych účinkov dlhotrvajúcej hyperprolaktinémie na rast a sexuálne dospievanie u detí a dospelievajúcich, je potrebné zvážiť pravidelné klinické hodnotenie endokrinologického stavu, vrátane meraní výšky, hmotnosti, sexuálneho dospievania, sledovanie menštruačného cyklu a ďalších možných účinkov spojených s prolaktínom.

Výsledky z malej pozorovacej štúdie po uvedení lieku na trh ukazujú, že ľudia užívajúci risperidón vo veku 8 – 16 rokov, boli v priemere o 3 – 4,8 cm vyšší v porovnaní s tými, ktorí dostávali iné atypické antipsychotiká. Táto štúdia nebola dostačujúca na preukázanie, či užívanie risperidónu môže ovplyvňovať výšku človeka, ani či risperidón priamo vplýva na rast kostí alebo na rast kostí vplyva ochorenie alebo v dôsledku lepšej regulácie ochorenia spôsobuje lineárny rast. Počas liečby risperidónom sa má vykonávať aj pravidelné hodnotenie extrapyramídových symptómov a iných pohybových porúch.

Odporúčania na spôsob podávania u detí a dospelievajúcich pozri v časti 4.2.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s farmakodynamikou

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Tak ako pri iných antipsychotikách, opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní risperidónu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká (napr. chinidín, dysopyramid, prokainamid, propafenón, amiodarón, sotalol), tricyklické antidepresíva (t.j. amitriptylín), tetracyklické antidepresíva (t.j. maprotilín), niektoré antihistaminiká, ostatné antipsychotiká, niektoré antimalariká (t.j. chinín a meflochín) a lieky spôsobujúce nerovnováhu elektrolytov (hypokalémiu, hypomagnezémiu), bradykardiu alebo tie, ktoré inhibujú hepatálny metabolizmus risperidónu. Tento zoznam je indikatívny a nie je kompletný.

Centrálne pôsobiace lieky a alkohol

Risperidón sa má s opatrnosťou používať v kombinácii s inými centrálne pôsobiacimi látkami vrátane alkoholu, opiátov, antihistaminík a benzodiazepínov z dôvodu zvýšeného rizika sedácie.

Levodopa a agonisty dopamínu

Risperidón môže antagonizovať účinok levodopy a iných agonistov dopamínu. Ak je takáto kombinácia nevyhnutná, najmä v konečnom štádiu Parkinsonovej choroby, má sa predpísať najnižšia účinná dávka každého z nich.

Lieky s hypotenzným účinkom

Pri súbežnom používaní risperidónu a antihypertenzív bola po uvedení lieku na trh pozorovaná klinicky významná hypotenzia.

Paliperidón

Súbežné užívanie perorálneho risperidónu s paliperidónom sa neodporúča, pretože paliperidón je aktívny metabolit risperidónu a ich kombinácia môže viesť k aditívnej expozícii aktívnej antipsychotickej frakcii.

Psychostimulancia

Súbežné užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s risperidónom môže po zmene v jednom alebo oboch liečebných postupoch viesť k extrapyramídovým symptómom (pozri časť 4.4).

Interakcie súvisiace s farmakokinetikou

Jedlo nemá vplyv na absorpciu risperidónu.

Risperidón sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2D6 a v menšom rozsahu prostredníctvom CYP3A4. Risperidón a jeho aktívny metabolit 9-hydroxy-risperidón, sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp). Látky, ktoré ovplyvňujú aktivitu CYP2D6 alebo látky veľmi inhibujúce alebo indukujúce aktivitu CYP3A4 a/alebo P-gp môžu ovplyvniť farmakokinetiku aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu.

Silné inhibitory CYP2D6

Súbežné podávanie risperidónu so silným inhibítorom CYP2D6 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie risperidónu, ale menej jeho aktívnej antipsychotickej frakcie. Vyššie dávky silného inhibítora CYP2D6 môžu zvýšiť koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu (napr. paroxetín, pozri nižšie). Predpokladá sa, že ďalšie inhibitory CYP 2D6, ako chinidín, môžu ovplyvniť plazmatické koncentrácie risperidónu podobným spôsobom. Po začatí alebo ukončení súbežnej liečby s paroxetínom, chinidínom alebo iným silným inhibítorom CYP2D6, najmä vo vyšších dávkach, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť.

Inhibitory CYP3A4 a/alebo P-gp

Súbežné podávanie risperidónu so silným inhibítorom CYP3A4 a/alebo P-gp môže výrazne zvýšiť plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Po začatí alebo ukončení súbežnej liečby s itrakonazolom alebo s iným silným inhibítorom CYP3A4 a/alebo P-gp, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť.

Induktory CYP3A4 a/alebo P-gp

Súbežné podávanie risperidónu so silným induktorom CYP3A4 a/alebo P-gp môže znížiť plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Po začatí alebo ukončení súbežnej liečby s karbamazepínom alebo s iným silným induktorom CYP3A4 a/alebo P-gp, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť. Induktory CYP3A4 účinkujú spôsobom závislým od času a môže trvať najmenej 2 týždne po uvedení lieku, kým sa dosiahne maximálny účinok. Naopak, v prípade ukončenia liečby môže trvať najmenej 2 týždne, kým zoslabne indukcia CYP3A4.

Lieky s vysokou väzbou na proteíny

Keď sa risperidón podáva spolu s liekmi s vysokou väzbou na proteíny, nedochádza ku klinicky relevantnému vytesneniu niektorého z liekov z plazmatických proteínov.

Pri súbežnom užívaní liekov si treba v príslušnej informácii o liekoch prečítať informáciu o metabolickej dráhe a možnej potrebe úpravy dávkovania.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Význam výsledkov týchto štúdií pre pediatrických pacientov nie je známy.

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s risperidónom u detí a dospelých nepôsobí na farmakokinetiku a účinnosť risperidónu.

Príklady

Príklady liekov, ktoré sa môžu potenciálne navzájom ovplyvňovať alebo o ktorých je známe, že sa s risperidónom navzájom neovplyvňujú, sa uvádzajú nižšie:

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku risperidónu:

Antibiotiká:

- erytromycín, stredne silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp, nemení farmakokinetiku risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie.
- rifampicín, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp, znižuje plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie.

Anticholinesterázy:

- donepezil a galantamín, substráty CYP2D6 a CYP3A4, nepreukázali klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku risperidónu a na aktívnu antipsychotickú frakciu.

Antiepileptiká:

- karbamazepín, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp, znižuje plazmatickú hladinu aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Obdobný účinok sa pozoruje napr. s fenytoínom a fenobarbitalom, ktoré tiež indukujú CYP 3A4 pečeňové enzýmy ako aj P-glykoproteín.
- topiramát mierne znižuje biologickú dostupnosť risperidónu, ale nie aktívnej antipsychotickej frakcie. Z toho dôvodu je málo pravdepodobné, že je táto interakcia klinicky významná.

Antimykotiká:

- itraconazol, silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp, v dávke 200 mg/deň zvyšoval plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie približne o 70 %, pri risperidóne v dávkach 2 až 8 mg/deň.
- ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp, v dávke 200 mg/deň zvyšoval plazmatické koncentrácie risperidónu a znižoval plazmatické koncentrácie 9-hydroxy-risperidónu.

Antipsychotiká:

- fenotiazíny môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie risperidónu, nie však aktívnej antipsychotickej frakcie.

Antivirotiká:

- proteázové inhibítory: údaje z oficiálnych štúdií nie sú k dispozícii; avšak vzhľadom na to, že ritonavir je silným inhibítorom CYP3A4 a slabým inhibítorom CYP2D6, ritonavir a proteázové inhibítory posilnené ritonavírom potenciálne zvyšujú koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu.

Beta-blokátory:

- niektoré beta-blokátory môžu zvyšovať plazmatickú hladinu risperidónu, nie však hladinu účinnej antipsychotickej frakcie.

Blokátory kalciového kanála:

- verapamil, stredne silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp, zvyšuje plazmatickú koncentráciu risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie.

Gastrointestinálne lieky:

- antagonisty H₂-receptora: cimetidín a ranitidín, oba slabé inhibítory CYP2D6 a CYP3A4, zvyšujú biologickú dostupnosť risperidónu, ale jeho aktívnej antipsychotickej frakcie iba okrajovo.

SSRI a tricyklické antidepresíva:

- fluoxetín, silný inhibítor CYP2D6, zvyšuje plazmatickú koncentráciu risperidónu, ale menej jeho aktívnej antipsychotickej frakcie.
- paroxetín, silný inhibítor CYP2D6, zvyšuje plazmatické koncentrácie risperidónu, ale v dávkach do 20 mg/deň, menej jeho aktívnej antipsychotickej frakcie. Vyššie dávky paroxetínu môžu však zvýšiť koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu.
- tricyklické antidepresíva môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie risperidónu, nie však aktívnej antipsychotickej frakcie. Amitriptylín neovplyvňuje farmakokinetiku risperidónu ani aktívnu antipsychotickú frakciu.
- sertralín, slabý inhibítor CYP2D6, a fluvoxamín, slabý inhibítor CYP3A4, v dávkach do 100 mg/deň nesúvisia s klinicky významnými zmenami koncentrácií aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Dávky sertralínu alebo fluvoxamínu vyššie ako 100 mg/deň však môžu zvýšiť koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu.

Vplyv risperidónu na farmakokinetiku iných liekov

Antiepileptiká:

- risperidón nevykazuje klinicky významný vplyv na farmakokinetiku valproátu alebo topiramátu.

Antipsychotiká:

- aripiprazol, substrát CYP2D6 a CYP3A4: risperidón tablety alebo injekcie neovplyvňovali farmakokinetiku súčtu aripiprazolu a jeho aktívneho metabolitu, dehydroaripiprazolu.

Náprstníkové glykozidy:

- risperidón nevykazuje klinicky významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

Lítium:

- risperidón nevykazuje klinicky významný vplyv na farmakokinetiku lítia.

Súbežné užívanie risperidónu a furosemidu

- pozri časť 4.4 vzťahujúcu sa na zvýšenú mortalitu u starších pacientov s demenciou pri súbežnom užívaní furosemidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití risperidónu u gravidných žien. Risperidón nemal teratogénne účinky v štúdiách na zvieratách, avšak boli pozorované iné typy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Novorodenci vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane risperidónu) počas tretieho trimestra gravidity sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramidových symptómov a/alebo symptómov z vysadenia, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti alebo v dĺžke trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Torendo sa má použiť počas gravidity len ak je to jednoznačne nevyhnutné. V prípade potreby ukončenia liečby počas gravidity, vysadenie lieku nesmie byť náhle.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa risperidón a jeho aktívny metabolit 9-hydroxy-risperidón vylučovali do mlieka. Potvrďilo sa, že risperidón a 9-hydroxy-risperidón sa v malom množstve vylučujú do materského mlieka aj u ľudí. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o nežiaducich účinkoch na dojčené deti. Z tohto dôvodu, výhody dojčenia musia byť zvážené s ohľadom na potenciálne riziká pre dieťa.

Fertilita

Tak ako pri iných liečivách, ktoré antagonizujú dopamínové D2 receptory, aj risperidón zvyšuje hladinu prolaktínu. Hyperprolaktinémia môže potlačiť hypotalamický GnRH, čo vedie k zníženej sekrécii gonadotropínu z hypofýzy. Toto môže následne inhibovať reprodukčnú funkciu narušením gonadálnej steroidogenézy u mužov ako aj u žien.

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Torendo môže mať malý alebo stredne závažný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje z dôvodu potenciálnych účinkov na nervový systém a schopnosť videnia (pozri časť 4.8). Pacientom preto treba odporučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nie je známa ich individuálna reakcia na risperidón.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (ADR – adverse drug reaction) (incidencia $\geq 10\%$) sú: parkinsonizmus, sedácia/somnolencia, bolesť hlavy a nespavosť. ADR, ktoré sú závislé od dávky sú parkinsonizmus a akatázia.

Nižšie sú uvedené všetky ADR, ktoré boli hlásené pri risperidóne podľa kategórie frekvencie odhadnutej v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Výskyt nežiaducich účinkov sa uvádza použitím nasledujúcich termínov a frekvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Triedy orgánových systémov	Nežiaduce reakcie					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		pneumónia, bronchitída, infekcie horných dýchacích ciest, sinusitída, infekcia močových ciest, infekcia ucha, chrípka	infekcia dýchacej sústavy, cystitída, očná infekcia, tonzilitída, onychomykóza, celulitída, lokalizovaná infekcia, vírusová infekcia, akarodermatitída	infekcia		
Poruchy krvi a lymfatického systému			neutropénia, znížený počet bielych krviniek, trombocytopenia, anémia, znížený hematokrit, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza ^c		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	anafylaktická reakcia ^c		
Poruchy endokrinného systému		hyperprolaktinémia ^a		neprimeraná sekrecia antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči		
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus ^b , hyperglykémia, polydipsia, zníženie telesnej hmotnosti, anorexia, zvýšené hladiny cholesterolu v krvi	intoxikácia vodou ^c , hypoglykémia, hyperinzulinémia ^c , zvýšené hladiny triglyceridov v krvi	diabetická ketoacidóza	
Psychické poruchy	insomnia ^d	poruchy spánku, agitovanosť, depresia, úzkosť,	mánia, stavy zmätenosti, znížené libido, nervozita, nočné mory	katatónia, somnambulizmus, porucha príjmu potravy súvisiaca so		

				spánkom, emočná otupenosť, anorgazmia		
Poruchy nervového systému	sedácia/so mnolencia, parkinso- nizmus ^d , bolesť hlavy	akatízia ^d , dystónia ^d , závrat, dyskinéza ^d , tremor	tardívna dyskinéza, cerebrálna ischémia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížené vedomie, krčče ^d , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, poruchy rovnováhy, abnormálna koordinácia, závrat pri vstaní, poruchy pozornosti, dysartria, dysgeúzia, hypoestézia, parestézia	neuroleptic ký malígný syndróm, cerebrovas kulárna porucha, diabetická kóma, tras hlavy		
Poruchy oka		rozmazané videnie, konjunktivitída	fotofóbia, suché oko, nadmerné slzenie, očná hyperémia	glaukóm, poruchy pohybu očí, prevrátenie očí, chrasty na kraji viečka, syndróm vlajúcej dúhovky (peroperačn ý) ^c		
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolesť ucha			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	atriálna fibrilácia, atrioventikulárna blokáda, porucha vedenia vzruchov, predĺženie QT intervalu na elektrokardiogram, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	sínusová arytmia		
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická	pľúcna embólia,		

			hypotenzia, začervenanie	venózna trombóza		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, faryngo- laryngeálna bolesť, kašeľ, epistaxa, nosová kongescia	aspiračná pneumónia, pľúcna kongescia, kongescia dýchacej sústavy, chrčanie, dýchavičnosť, dysfónia, respiračné poruchy	syndróm spánkového apnoe, hyperventil ácia		
Poruchy gastro- intestinál- neho traktu		bolesť brucha, žalúdočné problémy, vracanie, nauzea, zápcha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, bolesť zubov	inkontinencia stolice, fekalóm, gastroenteritída, dysfágia, flatulencia	pankreatitíd a, intestinálna obštrukcia, opuch jazyka, cheilitída	ileus	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, erytém	urtikária, pruritus, alopécia, hyperkeratóza, ekzém, suchá koža, zmena zafarbenia kože, akné, seboroická dermatitída, poruchy kože, kožné lézie	erupcie na koži, tvorba lupín	angioedém	Stevensov- Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza ^c
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče, kostrovo- svalová bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, abnormálne držanie tela, stuhnutie kĺbov, opuch kĺbov, svalová slabosť, bolesť krku	rabdomyol ýza		
Poruchy obličiek a močových ciest		inkontinencia moču	polakizúria, retencia moču, dyzúria			
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatál- nom období				novorodene cký syndróm z vysadenia ^c		
Poruchy repro- dukčného			erektálna dysfunkcia, poruchy ejakulácie,	priapizmus ^c , oneskorená		

systemu a prsníkov			amenorea, poruchy menštruačného cyklu ^d , gynekomastia, galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov, nepríjemný pocit v prsníkoch, vaginálny výtok	menštruácia, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, výtok z prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		edém ^d , pyrexia, bolesť na hrudníku, asténia, únava, bolesť	edém tváre, zimnica, zvýšená telesná teplota, poruchy chôdze, smäd, nepríjemné pocity v hrudi, nevoľnosť, abnormálne pocity, diskomfort	hypotermia, znížená telesná teplota, pocit chladu v periférnych oblastiach, syndróm z vysadenia lieku, indurácia ^c		
Poruchy pečene a žľazových ciest			zvýšené hladiny transaminázy, zvýšené hladiny gamma-glutamyl-transferázy, zvýšenie hladiny pečenej enzýmov	žltacka		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pády	procedurálna bolesť			

- a) Hyperprolaktinémia môže v niektorých prípadoch viesť ku gynekomastii, poruchám menštruačného cyklu, amenorey, anovulácii, galaktorey, poruchám fertility, poklesu libida, erektilnej dysfunkcii.
- b) V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol hlásený diabetes mellitus u 0,18 % pacientov liečených risperidónom v porovnaní s 0,11 % pacientov v skupine s placebom. Celkový výskyt diabetes mellitus vo všetkých klinických skúšaníach bol 0,43 % zo všetkých pacientov liečených risperidónom.
- c) Neboli pozorované v klinických štúdiách s risperidónom ale boli pozorované v post-marketingovom sledovaní risperidónu.
- d) Môžu sa vyskytnúť extrapyramídové poruchy: **parkinsonizmus** (hypersekrécia slín, muskuloskeletálna stuhnutosť, parkinsonizmus, slintanie, „cogwheel“ (fenomén ozubeného kolesa) rigidita, bradykinéza, hypokinéza, maskovitý výraz tváre, napätie svalov, akinéza, rigidita šije, svalová rigidita, parkinsonovská chôdza a abnormálny glabulárny reflex, parkinsonický kľudový tremor), **akatízia** (akatízia, nepokoj, hyperkinéza a syndróm nepokojných nôh), tremor, **dyskinéza** (dyskinéza, trhavý pohyb svalov, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia; **dystónia** zahŕňa dystóniu, hypertóniu, tortikolis, mimovoľné svalové kontrakcie, svalové kontrakcie, blefarospazmus, okulogyráciu, paralýzu jazyka, spazmy tváre, laryngospazmus, myotóniu, opistotonus, orofaryngeálny spazmus, pleurotonus, spazmy jazyka a trizmus. Je potrebné si všimnúť, že široké spektrum zahrnutých symptómov nemusí byť nevyhnutne extrapyramídového pôvodu; **insomnia** zahŕňa: počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy spánku; **záchvaty** zahŕňajú:

záchvaty typu grand mal; **poruchy menštruácie** zahŕňajú: nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu; **edém** zahŕňa: generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém.

Nežiaduce účinky zaznamenané s liekovými formami paliperidónu

Paliperidón je aktívnym metabolitom risperidónu, preto sú profily nežiaducich reakcií týchto liečiv (vrátane perorálnych a injekčných liekových foriem) navzájom relevantné.

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií boli pri použití paliperidónu zaznamenané nasledujúce nežiaduce reakcie a ich výskyt možno očakávať pri liečbe risperidónom.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie

Účinky tejto triedy liekov

Tak ako pri iných antipsychotikách, po uvedení risperidónu na trh boli hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu. Iné účinky na srdce týkajúce sa celej triedy antipsychotík, ktoré predlžujú QT interval sú ventrikulárna arytmia, ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárna tachykardia, náhla smrť, zastavenie srdca a *torsades de pointes*.

Venózna tromboembólia

V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady venózne tromboembólie, vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokoj žilovej trombózy (frekvencia nie je známa).

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Porovnanie u pacientov so schizofréniou užívajúcich risperidón alebo placebo, s kritériom nárastu telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ telesnej hmotnosti v 6 – 8 týždňov trvajúcim, placebom kontrolovanom skúšaní preukázalo štatisticky významne vyššiu incidenciu zvýšenia telesnej hmotnosti pri risperidóne (18 %) ako pri placebe (9 %). V placebom kontrolovanej 3-týždňovej štúdiu u dospelých pacientov s akútnou mániou, incidencia nárastu hmotnosti $\geq 7\%$ ako koncový ukazovateľ bola porovnávaná v skupine s risperidónom (2,5 %) a placebom (2,4 %) a bola mierne vyššia v kontrolnej skupine s liečivom (3,5 %).

V populácii detí a dospievajúcich s poruchami správania v dlhodobej štúdiu sa telesná hmotnosť zvýšila v priemere o 7,3 kg po 12 mesiacoch liečby. Predpokladaný nárast hmotnosti u normálnych detí vo veku 5 – 12 rokov je 3 – 5 kg za rok. U dospievajúcich vo veku 12 – 16 rokov je u dievčat udržané zvýšenie hmotnosti o 3 – 5 kg za rok, kým u chlapcov sa hmotnosť zvýši približne o 5 kg za rok.

Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené s vyššou incidenciou u starších pacientov s demenciou alebo u pediatrických pacientov ako u dospeljej populácie, sú uvedené nižšie:

Starší pacienti s demenciou

V klinických skúšaní boli u starších pacientov s demenciou hlásené nežiaduce reakcie s nasledujúcou frekvenciou: prechodný ischemický záchvat (1,4 %) a cerebrovaskulárna príhoda (1,5 %). Okrem toho, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie s frekvenciou $\geq 5\%$ u starších pacientov s demenciou a s minimálne dvojnásobnou frekvenciou pozorovanou u iných skupín dospelých pacientov: infekcie močových ciest, periférny edém, letargia a kašeľ.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti sa predpokladá, že nežiaduce reakcie u detí budú podobné ako sa pozorovali u dospelých.

U pediatrických pacientov (5 – 17 rokov) boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie s frekvenciou $\geq 5\%$ a s minimálne dvojnásobnou frekvenciou pozorovanou v klinických skúšaniach u dospelých: somnolencia/sedácia, únava, bolesť hlavy, zvýšenie chuti do jedla, vracanie, infekcie horných ciest dýchacích, nazálna kongescia, abdominálna bolesť, závrat, kašeľ, pyrexia, tremor, hnačka a enuréza. Vplyv dlhodobej liečby risperidónom na sexuálne dospievanie a rast nebol dostatočne preskúmaný (pozri časť 4.4 „Pediatrická populácia“).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Zaznamenané prejavy a príznaky boli vo všeobecnosti také, ktoré vyplývajú zo zvýraznenia známych farmakologických účinkov risperidónu. Tie zahŕňajú ospalosť a útlm, tachykardiu a hypotenziu a extrapyramídové symptómy. Pri predávkovaní sa zaznamenalo predĺženie QT intervalu a konvulzie. Pri kombinovanom predávkovaní risperidónom a paroxetínom boli hlásené prípady *torsades de pointes*.

V prípade akútneho predávkovania je potrebné brať do úvahy aj možnosť spolupôsobenia viacerých liekov.

Liečba

Je potrebné zaistiť a udržiavať priechodné dýchacie cesty a zabezpečiť adekvátnu oxygenáciu a ventiláciu. Ak bol liek užitý nie dlhšie ako pred 1 hodinou, treba zvážiť podanie aktívneho uhlia spolu s laxatívom. Okamžite sa má začať kardiovaskulárne monitorovanie zahŕňajúce trvalé elektrokardiografické monitorovanie, aby bolo možné diagnostikovať prípadné arytmie.

Špecifické antidotum risperidónu neexistuje. Preto treba zabezpečiť primerané podporné opatrenia. Hypotenzia a obehový kolaps sa liečia primeranými opatreniami, ako sú intravenózne tekutiny a/alebo podanie sympatomimetík. Ak sa objavia závažné extrapyramídové symptómy, majú sa podať anticholinergiká. Pacienta je potrebné dôsledne monitorovať a pokračovať až do úplného zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antipsychotiká, ATC kód: N05AX08

Mechanizmus účinku

Risperidón je selektívny monoamínový antagonista so špecifickými vlastnosťami. Vykazuje vysokú afinitu k sérotonínovým 5-HT₂ a dopamínovým D₂ receptorom. Risperidón sa viaže aj na alfa₁-adrenergne receptory a s menšou afinitou na histamínové receptory H₁ a alfa₂-adrenergne receptory. Risperidón nemá afinitu k cholinergným receptorom. Aj keď je risperidón účinný D₂ antagonista, čiže sa predpokladá, že zlepšuje pozitívne symptómy schizofrénie, spôsobuje menší útlm motorickej aktivity a znižuje indukciu katalepsie v porovnaní s klasickými antipsychotikami. Vyvážený centrálny sérotonínový a dopamínový antagonistický účinok môže znižovať riziko výskytu extrapyramídových

nežiaducich účinkov a rozširuje terapeutickú účinnosť aj na negatívne a afektívne symptómy schizofrénie.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnosť

Schizofrénia

Účinnosť risperidónu v krátkodobej liečbe schizofrénie bola preukázaná v štyroch štúdiách, trvajúcich 4 – 8 týždňov, na viac ako 2 500 pacientoch, ktorí spĺňali kritéria pre schizofréniu podľa DSM-IV. V 6-týždňovom, placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom sa titrovala dávka až do 10 mg/deň podaná dvakrát denne sa preukázalo, že risperidón má lepšie celkové skóre BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) ako placebo. V 8-týždňovom, placebom kontrolovanom skúšaní so štyrmi fixnými dávkami risperidónu (2, 6, 10 a 16 mg/deň, podané dvakrát denne), vo všetkých štyroch skupinách dosiahol risperidón lepšie celkové skóre PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). V 8-týždňovom skúšaní zameranom na porovnávanie piatich fixných dávok risperidónu (1, 4, 8, 12 a 16 mg/deň podané dvakrát denne), dávky risperidónu 4, 8 a 16 mg/deň mali lepšie celkové skóre PANSS ako skupina s dávkou 1 mg. V 4-týždňovom, placebom kontrolovanom skúšaní porovnávajúcom dve fixné dávky (4 a 8 mg/deň podané raz denne), obe skupiny risperidónu dosiahli lepšie skóre vo väčšine PANSS meraní, vrátane celkového PANSS a odpovedí (> 20 % redukcia v celkovom skóre PANSS) ako placebo. V dlhodobom skúšaní s dospelými ambulantnými pacientmi, ktorí prevažne spĺňali kritériá pre schizofréniu podľa DSM-IV a ktorých stav bol klinicky stabilizovaný minimálne 4 týždne antipsychotikami, boli randomizovaní do skupiny s risperidónom v dávke 2 – 8 mg/deň alebo skupiny s haloperidolom na 1 – 2-ročné pozorovanie relapsu. U pacientov, ktorí dostávali risperidón, bol čas do relapsu dlhší ako u pacientov, ktorí dostávali haloperidol.

Manické epizódy bipolárnej afektívnej poruchy

Účinnosť monoterapie risperidónom v akútnej liečbe manických epizód spojených s bipolárnou afektívnou poruchou sa študovala v troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách monoterapie u približne 820 pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou I, ktorí spĺňali kritériá podľa DSM-IV. V týchto troch štúdiách sa preukázalo, že risperidón v dávke 1 – 6 mg/deň (úvodná dávka 3 mg v dvoch štúdiách a 2 mg v jednej štúdii) bol významne lepší než placebo vo vopred stanovených primárnych koncových ukazovateľoch, t.j. zmena v celkovom skóre YMRS (Young Mania Rating Scale) v 3. týždni oproti východiskovej hodnote. Výsledky sekundárnej účinnosti boli vo všeobecnosti konzistentné s výsledkami primárnej účinnosti. Percento pacientov so znížením o $\geq 50\%$ v celkovom skóre YMRS oproti východiskovej hodnote po troch týždňoch, bolo výrazne vyššie u risperidónu ako u placeba. Jedna z týchto troch štúdií zahrňovala rameno s haloperidolom a 9-týždňovú dvojito zaslepenú udržiavaciu fázu. Účinnosť sa udržala počas 9-týždňovej udržiavacej liečby. Zmeny v celkovom YMRS oproti východiskovým hodnotám potvrdili kontinuálne zlepšovanie a boli porovnateľné medzi risperidónom a haloperidolom v 12. týždni.

Účinnosť risperidónu ako stabilizátora nálady v liečbe akútnej mánie sa potvrdila v jednej z dvoch 3-týždňových dvojito zaslepených štúdií u približne 300 pacientov, ktorí spĺňali kritéria podľa DSM-IV pre bipolárnu afektívnu poruchu I. V jednej 3-týždňovej štúdii risperidón v dávke 1 – 6 mg/deň s úvodnou dávkou 2 mg/deň pridaný k lítiu alebo valproátu, dosiahol lepšie výsledky ako lítium alebo valproát samostatne vo vopred stanovených primárnych koncových ukazovateľoch, t. j. zmena v celkovom skóre YMRS v 3. týždni oproti východiskovej hodnote. V druhej 3-týždňovej štúdii, risperidón v dávke 1 – 6 mg/deň s úvodnou dávkou 2 mg/deň kombinovaný s lítiom, valproátom alebo karbamazepínom nedosiahol lepšie výsledky ako lítium, valproát alebo karbamazepín samostatne v redukcii celkového skóre YMRS. Možné vysvetlenie zlyhania tejto štúdie je indukcia klírensu risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu karbamazepínom, vedúca k subterapeutickým hladinám risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu. V následnej analýze bola skupina s karbamazepínom vylúčená a risperidón v kombinácii s lítiom alebo valproátom dosiahol lepšie výsledky v redukcii celkového skóre YMRS ako lítium alebo valproát samostatne.

Perzistentná agresivita pri demencii

Účinnosť risperidónu v liečbe BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia), ktoré zahŕňajú poruchy správania, ako je agresivita, agitovanosť, psychóza, aktivita a afektívna porucha, bola potvrdená v troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u 1 150 starších pacientov so stredne závažnou až závažnou demenciou. Jedna štúdia zahŕňala fixné dávky risperidónu 0,5, 1 a 2 mg/deň. Dve štúdie s flexibilnou dávkou zahŕňali skupiny s dávkou risperidónu v rozpätí 0,5 – 4 mg/deň resp. 0,5 – 2 mg/deň. Risperidón preukázal štatisticky významnejšiu a klinicky dôležitejšiu účinnosť v liečbe agresivity a menej významnú v liečbe agitovanosti a psychózy u starších pacientov s demenciou (merané podľa BEHAVE-AD [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] a CMAI [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). Terapeutický účinok risperidónu nezávisel od skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) (a tým od závažnosti demencie); sedatívnych vlastností risperidónu; prítomnosti alebo absencie psychózy; a typu demencie, Alzheimerovej, vaskulárnej alebo zmiešanej. (Pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Poruchy správania

Účinnosť risperidónu v krátkodobej liečbe narušeného správania sa potvrdila v dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u približne 240 pacientov vo veku 5 – 12 rokov s diagnózou DBD (Disruptive Behaviour Disorders) podľa DSM-IV a hraničnou hodnotou intelektuálnej funkcie alebo miernej až stredne závažnej mentálnej retardácie/porúch učenia. V dvoch štúdiách bol risperidón v dávke 0,02 – 0,06 mg/kg/deň výrazne lepší než placebo vo vopred stanovených primárnych koncových ukazovateľoch, t. j. zmena v N-CBRF (Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form) v 6. týždni oproti východiskovej hodnote.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Risperidón sa metabolizuje na 9-hydroxy-risperidón, ktorý má podobný farmakologický účinok ako risperidón (pozri Biotransformácia a eliminácia).

Absorpcia

Risperidón sa po perorálnom podaní úplne absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje v priebehu 1 – 2 hodín. Absolútna perorálna biologická dostupnosť risperidónu je 70 % (CV = 25 %). Relatívna perorálna biologická dostupnosť risperidónu z tablety je 94 % (CV = 10 %) v porovnaní s roztokom. Absorpcia nie je ovplyvnená jedlom a preto sa risperidón môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Rovnovážny stav risperidón dosiahne u väčšiny pacientov v priebehu jedného dňa. Rovnovážny stav 9-hydroxy-risperidónu sa dosiahne v priebehu 4 – 5 dní.

Distribúcia

Risperidón sa rýchlo distribuuje. Distribučný objem je 1 – 2 l/kg. V plazme sa risperidón viaže na albumín a kyslý α_1 -glykoproteín. Väzba risperidónu na plazmatické bielkoviny je 90 %, 9-hydroxy-risperidónu je 77 %.

Biotransformácia a eliminácia

Risperidón sa metabolizuje prostredníctvom CYP 2D6 na 9-hydroxy-risperidón, ktorý má podobné farmakologické účinky ako risperidón. Risperidón spolu s 9-hydroxy-risperidónom vytvárajú aktívnu antipsychotickú frakciu. Metabolizmus prostredníctvom CYP 2D6 je podmienený genetickým polymorfizmom. Silné metabolizéry CYP 2D6 rýchlo menia risperidón na 9-hydroxy-risperidón, zatiaľ čo slabé metabolizéry CYP 2D6 menia risperidón na 9-hydroxy-risperidón o niečo pomalšie. Aj

keď silné metabolizéry majú nižšiu koncentráciu risperidónu a vyššiu koncentráciu 9-hydroxy-risperidónu než slabé metabolizéry, farmakokinetiky kombinovaného risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu (t. j. aktívnej antipsychotickej frakcie), po jednorazových a viacnásobných dávkach, sú podobné u silných aj slabých metabolizérov CYP 2D6.

Ďalšou metabolickou cestou risperidónu je N-dealkylácia. Štúdie *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene preukázali, že risperidón v klinicky relevantných koncentráciách výrazne neinhibuje metabolizmus liekov metabolizovaných prostredníctvom izoenzýmov cytochrómu P 450, vrátane CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 a CYP 3A5. Týždeň po podaní sa 70 % dávky risperidónu vylúči močom a 14 % stolicou. 35 – 45 % dávky v moči tvorí risperidón a 9-hydroxy-risperidón. Zvyšok tvoria inaktívne metabolity. Po perorálnom podaní psychotickým pacientom sa risperidón eliminuje s polčasom približne 3 hodiny. Eliminačný polčas 9-hydroxy-risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie je 24 hodín.

Linearita/nelinearita

Plazmatické koncentrácie risperidónu sú proporcionálne dávke v rámci terapeutického rozpätia dávok.

Starší pacienti, porucha funkcie pečene a obličiek

Farmakokinetická štúdia s jednorazovou dávkou perorálneho risperidónu preukázala v priemere o 43 % vyššiu koncentráciu aktívnej antipsychotickej frakcie v plazme, o 38 % dlhší polčas eliminácie a o 30 % znížený klírens aktívnej antipsychotickej frakcie u starších pacientov. U dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol klírens aktívneho podielu ~48 % klírnsu u mladých zdravých dospelých (vo veku 25 – 35 rokov). U dospelých s ťažkou poruchou funkcie obličiek bol klírens aktívneho podielu ~31 % klírnsu u mladých zdravých dospelých. Polčas eliminácie aktívneho podielu bol 16,7 h u mladých dospelých, 24,9 h u dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (alebo ~1,5 násobok dĺžky u mladých dospelých) a 28,8 h u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (alebo ~1,7 násobok dĺžky u mladých dospelých). Plazmatické koncentrácie risperidónu boli normálne u pacientov s nedostatočnosťou pečene, ale stredná hodnota voľnej frakcie risperidónu v plazme narástla o 37,1 %.

Perorálny klírens a polčas eliminácie risperidónu a aktívneho podielu u dospelých so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene neboli významne odlišné od týchto parametrov u mladých zdravých dospelých.

Pediatrická populácia

Farmakokinetiky risperidónu, 9-hydroxy-risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie u detí sú podobné ako u dospelých.

Pohlavie, rasa a fajčenie

Analýzy farmakokinetiky populácii neodhalili zjavný vplyv pohlavia, rasy alebo fajčenia na farmakokinetiky risperidónu alebo aktívnej antipsychotickej frakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách (sub)chronickej toxicity, v ktorých sa risperidón začal podávať sexuálne nezrelým potkanom a psom, sa vyskytli účinky závislé od dávky na genitálny trakt a prsné žľazy samcov a samíc. Tieto účinky súviseli so zvýšenými hladinami prolaktínu v sére, spôsobenými blokadou dopamínových D₂ receptorov risperidónom. Okrem toho, štúdie na kultúrach tkanív naznačujú, že rast buniek tumoru prsníka u ľudí môže byť stimulovaný prolaktínom. Risperidón nemal teratogénny účinok u potkanov a králikov. V reprodukčných štúdiách risperidónu na potkanoch boli pozorované nežiaduce účinky na správanie sa pri párení, na pôrodnú hmotnosť a prežívanie mláďat. U potkanov bola intrauterinná expozícia risperidónom spojená s kognitívnym deficitom v dospelosti. Iné

antagonisty dopamínu, pri podávaní gravidným zvieratám, vyvolali u mláďat negatívne účinky na motorický vývoj a schopnosť učiť sa. V štúdiu toxicity na mladých potkanoch sa pozorovala zvýšená úmrtnosť mláďat a oneskorený telesný vývin. V 40-týždňovej štúdiu s mladými psami sa oneskorilo sexuálne dozrievanie. Na základe AUC nebol u psov ovplyvnený rast dlhých kostí pri 3,6-násobku maximálnej ľudskej expozície u adolescentov (1,5 mg/deň); zatiaľ čo účinky na dlhé kosti a sexuálne dozrievanie sa pozorovali pri 15-násobku maximálnej ľudskej expozície u dospievajúcich.

Risperidón nemal genotoxický účinok v súbore testov. V štúdiách perorálnej karcinogenity risperidónu sa u potkanov a myší pozoroval nárast výskytu adenómu hypofýzy (myši), endokrinného adenómu pankreasu (potkan) a adenómu prsnej žľazy (obidva druhy). Tieto nádory môžu súvisieť s predĺženým antagonizmom na dopamínových D₂-receptoroch a hyperprolaktinemiou. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. Zvieracie modely *in vitro* a *in vivo* preukázali, že vysoké dávky risperidónu môžu spôsobiť predĺženie QT intervalu, čo môže byť spojené s teoretickým zvýšeným rizikom *torsades de pointes* u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
prášková celulóza
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

Obalová vrstva:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
mastenec
propylénglykol

0,5 mg:

červený oxid železitý (E172)

2 mg:

červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

3 mg:

chinolínová žltá (E104)

4 mg:

chinolínová žltá (E104)
indigokarmín (E132)

6 mg:

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PE/PVDC – hliníkové blistrové balenie pre sily 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg a 4 mg: 5 rokov.

PVC/PE/PVDC – hliníkové blistrové balenie pre silu 6 mg a HDPE obal pre sily 1 mg a 2 mg: 3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PE/PVDC – hliníkové blistrové balenie: Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

HDPE obal: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC – hliníkové blistrové balenie.

Veľkosť balenia: 20, 28, 30, 50, 56, 60 a 100 filmom obalených tabliet pre všetky sily, v škatuľke.

HDPE obal s vysúšadlom v PP uzávere so závitom s pečatným krúžkom.

Veľkosť balenia: 500 filmom obalených tabliet pre 1 mg a 2 mg tablety, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Torendo 0,5 mg: 68/0464/06-S

Torendo 1 mg: 68/0465/06-S

Torendo 2 mg: 68/0466/06-S

Torendo 3 mg: 68/0467/06-S

Torendo 4 mg: 68/0468/06-S

Torendo 6 mg: 68/0469/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. novembra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. februára 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).