

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rispen 1

1 mg filmom obalené tablety

Rispen 2

2 mg filmom obalené tablety

Rispen 3

3 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rispen 1: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 1 mg risperidónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 61,25 mg laktózy.

Rispen 2: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2 mg risperidónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 122,50 mg laktózy.

Rispen 3: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 3 mg risperidónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 183,75 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Rispen 1: biele okrúhle konvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Rispen 2: svetloružové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 8 mm.

Rispen 3: žlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 9 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Rispen je indikovaný na liečbu schizofrénie.

Rispen je indikovaný na liečbu stredne závažných až závažných manických epizód spojených s bipolárnymi poruchami.

Rispen je indikovaný na krátkodobú liečbu (do 6 týždňov) pretrvávajúcej agresivity u pacientov so stredne závažnou až závažnou demenciou Alzheimerovho typu, ktorí neodpovedajú na nefarmakologické prístupy a u ktorých existuje riziko sebapoškodenia alebo poškodenia ostatných.

Rispen je indikovaný na krátkodobú symptomatickú liečbu (do 6 týždňov) pretrvávajúcej agresivity pri poruchách správania u detí od 5 rokov a dospievajúcich s podpriemernými mentálnymi schopnosťami alebo mentálnou retardáciou diagnostikovaných podľa kritérií DSM-IV, u ktorých závažnosť agresívneho alebo iného asociálneho správania vyžaduje farmakologickú liečbu.

Farmakologická liečba musí byť súčasťou komplexnejšieho liečebného programu, vrátane psychosociálnej a výchovnej intervencie. Odporúča sa, aby bol risperidón predpísaný špecialistom na detskú neurológiu a psychiatrom pre deti a dospievajúcich alebo lekárom, ktorý je dobre oboznámený s liečbou porúch správania u detí a dospievajúcich.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

#### Schizofrénia

##### *Dospelí*

Rispen sa môže podávať raz alebo dvakrát denne.

Pacienti majú začať s dávkou 2 mg denne. Túto dávku je možné druhý deň zvýšiť na 4 mg. Potom môže zostať dávka nezmenená, alebo sa v prípade potreby ďalej individuálne upraví. U väčšiny pacientov sú dostačujúce denné dávky 4 až 6 mg. U niektorých pacientov môže byť vhodná pomalšia titračná fáza, nižšia začiatočná a tomu zodpovedajúca udržiavacia dávka.

Dávky vyššie ako 10 mg/deň nepreukázali vyššiu účinnosť ako nižšie dávky a môžu spôsobovať zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov. Bezpečnosť dávok nad 16 mg/deň nebola overovaná, preto sa takéto dávky neodporúčajú.

##### *Starší pacienti*

Odporúča sa začiatočná dávka 0,5 mg dvakrát denne. Toto dávkovanie sa môže individuálne upravovať zvyšovaním po 0,5 mg dvakrát denne až po dávku 1 až 2 mg dvakrát denne.

##### *Pediatrická populácia*

Risperidón sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov so schizofréniou kvôli chýbajúcim údajom o účinnosti.

### Manické epizódy spojené s bipolárnymi poruchami

##### *Dospelí*

Rispen sa má užívať jedenkrát denne, so začiatočnou dávkou 2 mg risperidónu. Ak je potrebná úprava dávky, je možné tak urobiť v intervale nie kratšom ako 24 hodín a s prírastkom dávky 1 mg na deň. Risperidón sa môže podávať vo flexibilných dávkach v rozmedzí od 1 do 6 mg denne tak, aby bola u každého pacienta optimalizovaná hladina účinnosti a znášanlivosti. Denné dávky risperidónu nad 6 mg neboli u pacientov s manickými epizódami skúšané.

Tak ako pri každej symptomatickej liečbe, ďalšie užívanie Rispeny sa má priebežne vyhodnocovať a upravovať.

##### *Starší pacienti*

Odporúča sa začiatková dávka 0,5 mg dvakrát denne. Túto dávku možno individuálne upravovať o 0,5 mg dvakrát denne na 1 až 2 mg dvakrát denne. Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti s používaním u starších pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť.

#### *Pediatrická populácia*

Risperidón sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov s bipolárnou mániou kvôli nedostatku klinických údajov.

#### Pretrvávajúca agresivita u pacientov so stredne závažnou až závažnou demenciou Alzheimerovho typu

Odporúča sa začiatková dávka 0,25 mg\* dvakrát denne. Toto dávkovanie sa môže individuálne upravovať podľa potreby zvyšovaním po 0,25 mg\* dvakrát denne, ale nie častejšie ako každý druhý deň. Pre väčšinu pacientov je optimálna dávka 0,5 mg dvakrát denne. Niektorí pacienti však môžu potrebovať dávky až do 1 mg dvakrát denne.

Rispen sa nemá pacientom s pretrvávajúcou agresivitou pri demencii Alzheimerovho typu podávať dlhšie ako 6 týždňov. Počas liečby sa majú pacienti často a pravidelne kontrolovať a ďalšia liečba sa má prehodnocovať.

#### Poruchy správania

##### *Pediatrická populácia (vo veku 5 až 18 rokov)*

Pacientom s hmotnosťou  $\geq 50$  kg sa odporúča začiatková dávka 0,5 mg jedenkrát denne. Toto dávkovanie môže byť v prípade potreby individuálne upravované zvyšovaním o 0,5 mg jedenkrát denne, nie častejšie ako každý druhý deň. Optimálna dávka pre väčšinu pacientov je 1 mg jedenkrát denne. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná dávka 0,5 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo pre iných 1,5 mg jedenkrát denne.

Pacientom s hmotnosťou  $< 50$  kg sa odporúča začiatková dávka 0,25 mg\* jedenkrát denne. Toto dávkovanie môže byť v prípade potreby individuálne upravované zvyšovaním o 0,25 mg\* jedenkrát denne, nie častejšie ako každý druhý deň. Optimálna dávka pre väčšinu pacientov je 0,5 mg jedenkrát denne. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná dávka 0,25 mg\* jedenkrát denne, zatiaľ čo pre iných 0,75 mg jedenkrát denne.

Tak ako pri každej symptomatickej liečbe, ďalšie užívanie Rispenu sa má priebežne vyhodnocovať a upravovať.

Neodporúča sa podávať Rispen deťom mladším ako 5 rokov, pretože pri tejto poruche nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí mladších ako 5 rokov.

#### Porucha funkcie obličiek a pečene

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

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

U tejto skupiny pacientov sa má Rispen podávať opatrne.

#### Spôsob podávania

Rispen je určený na perorálne užívanie. Jedlo neovplyvňuje absorpciu Rispenu.

#### Ukončenie liečby

Pre ukončenie liečby sa odporúča postupné znižovanie dávky. Po náhlom vysadení vysokých dávok antipsychotických liekov boli veľmi zriedkavo zaznamenané abstinenčné príznaky zahŕňajúce nauzeu,

vracanie, potenie a nespavosť (pozri časť 4.8). Môže sa tiež vyskytnúť návrat psychotických príznakov a bolo hlásené objavenie sa mimovoľných pohybov (ako napr. akatázia, dystónia a dyskinéza).

#### Prechod z iných antipsychotík

Odporúča sa, ak je to z medicínskeho hľadiska vhodné, pri začatí liečby Rispenom predchádzajúcu liečbu postupne vysadzovať. Pri zmene liečby z depotných antipsychotík, ak je to medicínsky vhodné, sa odporúča začať liečbu Rispenom namiesto podania plánovanej injekcie. Potreba pokračovať v súbežnej liečbe antiparkinsonikami sa má opakovane prehodnocovať.

Rispen je dostupný v troch rôznych silách 1 mg, 2 mg a 3 mg.

Rispen 1 mg tablety má deliacu ryhu na rozdelenie tablety na dve rovnaké polovice a umožňuje tak dávkovanie 0,5 mg.

\* Ak je potrebné začať s dávkou 0,25 mg, je nutné použiť iný liek obsahujúci risperidón a umožňujúci dávkovanie 0,25 mg.

### **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*

V meta-analýze 17 kontrolovaných štúdií atypických antipsychotík, vrátane risperidónu, u starších pacientov s demenciou liečených atypickými antipsychotikami bola zvýšená mortalita v porovnaní s placebom. V placebom kontrolovaných štúdiách s orálnym risperidónom v tejto populácii bola mortalita 4,0 % u pacientov liečených risperidónom v porovnaní s 3,1 % u pacientov, ktorí dostávali placebo. Pomer pravdepodobnosti (95 % interval spoľahlivosti) bol 1,21 (0,7; 2,1). Priemerný vek (rozsah) pacientov, ktorí zomreli, bol 86 rokov (v rozsahu 67 – 100). Údaje z dvoch veľkých observačných štúdií preukázali, že starší pacienti s demenciou, ktorí boli liečení klasickými antipsychotikami, majú mierne zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s neliečenými pacientmi. Na spoľahlivý odhad presnej závažnosti rizika nie sú dostatočné údaje a príčina zvýšeného rizika nie je známa. Nie je jasné, do akej miery je zvýšená mortalita, pozorovaná v observačných štúdiách zapríčinená antipsychotikami na jednej strane a charakteristikami pacienta na druhej strane.

##### *Súbežné užívanie s furosemidom*

V placebom kontrolovaných štúdiách s risperidónom u starších pacientov s demenciou bola súčasná liečba furosemidom a risperidónom spojená s vyššou mortalitou (7,3 %; priemerný vek 89 rokov, v rozsahu 75 - 97) v porovnaní s liečbou pacientov samotným risperidónom (3,1 %; priemerný vek 84 rokov, v rozsahu 70 - 96) alebo samotným furosemidom (4,1 %; priemerný vek 80 rokov, v rozsahu 67 - 90). 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 užívaných v nízkych dávkach) sa nespájalo s podobnými zisteniami. Nezistili sa žiadne patofyziologické mechanizmy, ktoré by jasne vysvetľovali tento nález a nepozoroval sa žiadny zodpovedajúci mechanizmus vedúci k úmrtiu. Aj napriek tomu je potrebná opatrnosť a pred rozhodnutím, či danú kombináciu alebo súbežnú liečbu inými silnými diuretikami použiť, sa má zvážiť pomer rizika a prínosu. U pacientov liečených inými diuretikami v kombinácii s risperidónom sa mortalita nezvýšila. Bez ohľadu na liečbu bola celkovým rizikovým faktorom mortality dehydratácia, preto je potrebné jej predísť u starších pacientov s demenciou.

#### Cerebrovaskulárne nežiaduce účinky (CVAE)

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s demenciou liečených niektorými atypickými antipsychotikami bolo pozorované približne 3-násobné vyššie riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich účinkov. Spoločné údaje zo šiestich placebom kontrolovaných štúdií s risperidónom hlavne u starších pacientov (> 65 rokov) s demenciou preukázali, že CVAE (závažné a nezávažné, kombinované) sa vyskytli u 3,3 % (33/1009) pacientov liečených risperidónom a u 1,2 % (8/712) pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Miera pravdepodobnosti (95 % interval spoľahlivosti) bola 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizmus tohto rizika nie je známy. Nemožno vylúčiť zvýšené riziko u iných antipsychotík alebo v inej populácii pacientov. Risperidón sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi mozgovej príhody.

Riziko CVAE bolo výrazne vyššie u pacientov so zmiešaným alebo vaskulárnym typom demencie v porovnaní s demenciou Alzheimerovho typu. Preto sa pacienti s inými typmi demencie, okrem Alzheimerovej, nemajú liečiť risperidónom.

Lekárom sa odporúča posúdiť riziko a prínos liečby starších pacientov s demenciou risperidónom, pričom u jednotlivého pacienta treba brať do úvahy rizikové faktory mozgovej príhody.

Pacienti/ošetrojúci personál majú byť poučení, aby ihneď hlásili príznaky potenciálnych CVAE, ako napríklad náhla slabosť alebo znečítlivenie tváre, rúk alebo nôh a problémy s rečou alebo zrakom.

Všetky možnosti liečby, vrátane vysadenia risperidónu, majú byť bezodkladne zvážené.

Risperidón sa má používať krátkodobo iba pri liečbe pretrvávajúcich prejavov agresivity u pacientov so stredne závažnou až závažnou demenciou Alzheimerovho typu ako doplnok nefarmakologických prístupov, ktoré mali obmedzený alebo žiadny účinok a keď existuje možné riziko ohrozenia pre nich samotných alebo pre iných.

Pacienti sa majú pravidelne kontrolovať a potreba ďalšej liečby sa má prehodnocovať.

#### Ortostatická hypotenzia

Vzhľadom na inhibičnú aktivitu risperidónu na alfa-receptoroch môže nastať (ortostatická) hypotenzia, najmä v začiatočnom období titrovania dávky. V sledovaní po uvedení na trh sa klinicky významná hypotenzia pozorovala pri súbežnom použití risperidónu a antihypertenzívnej liečby.

Risperidón sa má podávať s opatrnosťou pacientom s diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením (napr. zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, poruchy prevodového systému, dehydratácia, hypovolémia alebo cerebrovaskulárne ochorenie) a dávkovanie 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. Agranulocytóza bola počas sledovania po uvedení na trh 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 ukončenie liečby risperidónom pri prvých známkach klinicky významného poklesu počtu leukocytov, ak nie sú prítomné iné kauzálne faktory.

U pacientov s klinicky významnou neutropéniou treba starostlivo sledovať horúčku a 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 x 10<sup>9</sup>/l) sa má liečba risperidónom ukončiť a sledovať počet leukocytov až do návratu k fyziologickým hodnotám.

#### Tardívna dyskinéza/Extrapyramídové symptómy (TD/EPS)

Lieky s vlastnosťami antagonistov dopamínových receptorov sa spájali so vznikom tardívnej dyskinézy charakterizovanej rytmickými mimovoľnými pohybmi, predovšetkým jazyka a/alebo tváre. Nástup extrapyramídových príznakov je rizikovým faktorom pre tardívnu dyskinézu. Pokiaľ sa objavia známky a symptómy tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť prerušenie podávania všetkých liekov s antipsychotickým účinkom.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí súbežne užívajú psychostimulancia (napr. metylfenidát) a risperidón, pretože sa môžu objaviť extrapyramídové symptómy pri použití jedného alebo oboch liekov. 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, vegetatívnou labilitou, poruchami vedomia a zvýšenými hladinami kreatínfosfokinázy. Ďalšími príznakmi môže byť myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa tieto príznaky vyskytnú, treba ukončiť podávanie všetkých liekov s antipsychotickým účinkom vrátane lieku Rispen.

#### Parkinsonova choroba a demencia s Lewyho telieskami

Lekári majú pri predpisovaní antipsychotík, vrátane risperidónu, posudzovať riziko a prínos u pacientov s Parkinsonovou chorobou alebo s demenciou s Lewyho telieskami. Parkinsonova choroba sa môže užívaním risperidónu zhoršiť. U oboch skupín môže byť zvýšené riziko neuroleptického malígneho syndrómu alebo zvýšenej citlivosti na antipsychotické lieky; títo pacienti boli vylúčení z klinických štúdií. Táto zvýšená citlivosť sa okrem extrapyramídových symptómov môže prejavovať aj zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nestabilitou s vysokým výskytom pádov.

#### Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby risperidónom bola hlásená hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia preexistujúceho diabetu. V niektorých prípadoch bolo hlásené predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, čo môže byť predispozičný faktor. Veľmi zriedkavo bola hlásená súvislosť s ketoacidózou a zriedkavo s diabetickou kómou. Odporúča sa vhodné klinické monitorovanie v súlade so zaužívanými smernicami pre antipsychotickú liečbu. U pacientov liečených akýmkoľvek atypickým antipsychotikom, vrátane risperidónu, sa majú sledovať symptómy hyperglykémie (ako polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus sa má pravidelne sledovať zhoršenie regulácie glukózy.

#### Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri užívaní risperidónu bolo hlásenie významné zvýšenie telesnej hmotnosti. Hmotnosť sa má pravidelne sledovať.

#### Hyperprolaktinémia

Hyperprolaktinémia je častým nežiaducim účinkom v priebehu liečby risperidónom. Odporúča sa stanoviť hladinu prolaktínu v plazme u pacientov s preukázanými nežiaducimi účinkami spojenými s prolaktínom (napr. gynekomastia, menštruačné poruchy, anovulácia, poruchy plodnosti, zníženie libida, erektilná dysfunkcia a galaktorea). Štúdie na tkanivových kultúrach naznačujú, že u ľudí môže prolaktín stimulovať rast nádorových buniek v prsníkoch. Napriek tomu, že sa doteraz v klinických a epidemiologických štúdiách nepreukázala žiadna priama súvislosť s podávaním antipsychotík, u pacientov s príslušnou anamnézou sa odporúča zvýšená opatrnosť. Risperidón sa má používať opatrne u pacientov s preexistujúcou hyperprolaktinémiou a u pacientov s možnými nádormi súvisiacimi s prolaktínom.

#### Predĺženie QT intervalu

V sledovaní po uvedení na trh bolo predĺženie QT intervalu hlásené veľmi zriedkavo. Tak ako pri ostatných antipsychotikách, má sa venovať zvýšená pozornosť, keď sa risperidón predpisuje pacientom s diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením, predĺžením QT intervalu v rodinnej anamnéze, bradykardiou alebo poruchami elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia), pretože to môže zvýšiť riziko arytmogénnych účinkov pri súbežnom užívaní s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

#### Záchvaty

Risperidón sa má podávať s opatrnosťou pacientom s anamnézou epileptických záchvatov alebo inými stavmi, ktoré potenciálne znižujú záchvatový prah.

### Priapizmus

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

### Regulácia telesnej teploty

Liekom s antipsychotickým účinkom sa pripisuje porucha schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Odporúča sa vhodná starostlivosť, ak sa risperidón predpisuje pacientom, ktorí sa ocitnú v situáciách vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. nadmerné cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežná liečba s anticholinérgným účinkom alebo dehydratácia.

### Antiemetický účinok

V predklinických štúdiách s risperidónom bol pozorovaný antiemetický účinok. Ak sa tento účinok vyskytne u ľudí, môže zakrývať znaky a príznaky predávkovania niektorými liekmi alebo stavov, ako sú črevná nepriechodnosť, Reyeov syndróm alebo mozgový nádor.

### Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú zníženú schopnosť eliminovať aktívnu antipsychotickú frakciu ako dospelí s normálnou funkciou obličiek. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú zvýšenú plazmatickú koncentráciu voľnej frakcie risperidónu (pozri časť 4.2).

### Venóznym tromboembolizmus (VTE)

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

### Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky

U pacientov liečených liekmi s alfa<sub>1a</sub>-adrenergným antagonistickým účinkom, vrátane risperidónu, sa v priebehu operácie katarakty pozoroval peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS- Intraoperative Floppy Iris Syndrome) (pozri časť 4.8). IFIS môže zvýšiť riziko vzniku očných komplikácií v priebehu a po operácii. Pred operáciou treba očného chirurga informovať o užívaní liekov s alfa<sub>1a</sub>-adrenergným antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby alfa<sub>1</sub>-blokátorom pred operáciou katarakty nebol stanovený a musí sa porovnať s rizikom ukončenia liečby antipsychotikami.

### Pediatrická populácia

Skôr ako sa risperidón predpíše dieťaťu alebo dospievajúcemu s poruchou správania, musia sa kompletne vyhodnotiť fyzické a sociálne príčiny agresívneho správania ako napríklad bolesť alebo neprimerané požiadavky prostredia.

V tejto populácii sa má starostlivo sledovať sedatívny účinok risperidónu z dôvodu možných dopadov na schopnosť učenia sa. Zmena času podávania risperidónu môže zlepšiť vplyv na utlmenie schopnosti detí a dospievajúcich udržať pozornosť.

Risperidón sa dával do súvislosti so strednými prírastkami telesnej hmotnosti a body mass indexu (BMI). Odporúča sa základné meranie hmotnosti pred začatím liečby a pravidelné sledovanie hmotnosti. Zmeny výšky v dlhodobých otvorených rozšírených štúdiách boli v rámci očakávaných, veku príslušných noriem. Vplyv dlhotrvajúcej liečby risperidónom na sexuálne dospievanie a rast sa dostatočne neštudoval.

Vzhľadom na potenciálny vplyv hyperprolaktinémie na rast a sexuálne dospievanie u detí a dospievajúcich je nutné zvážiť pravidelné klinické zhodnotenie endokrinologického stavu, vrátane stanovenia výšky, hmotnosti, sexuálnej zrelosti, sledovaniu menštruácie a iných účinkov potenciálne spojených s prolaktínom.

Výsledky z malej pozorovacej observačnej štúdie po uvedení na trh ukázali, že jedinci vo vekovom rozmedzí 8-16 rokov, ktorí užívali risperidón, boli v priemere o 3,0 až 4,8 cm vyšší, než tí, ktorí

užívali iné atypické antipsychotiká. Táto štúdia nebola dostatočná na stanovenie, či mala expozícia risperidónu nejaký vplyv na konečnú telesnú výšku v dospelosti alebo či bol výsledok spôsobený priamym účinkom risperidónu na rast kostí alebo či ide o vplyv samotného základného ochorenia na rast kostí alebo či je dôsledkom efektívnejšej kontroly základného ochorenia s následným vzostupom lineárneho rastu.

Počas liečby risperidónom je tiež potrebné vykonávať pravidelné vyšetrenia extrapyramídových symptómov a iných pohybových porúch.

Špecifické odporúčania pre dávkovanie u detí a dospievajúcich sa uvádzajú v časti 4.2.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Interakcie súvisiace s farmakodynamikou

##### *Lieky predlžujúce QT interval*

Tak ako pri ostatných antipsychotikách má byť zvýšená opatrnosť pri predpisovaní risperidónu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká (napr. chinidín, dizopyramid, prokaínamid, 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 s liekmi vyvolávajúcimi elektrolytovú nerovnováhu (hypokaliémia, hypomagneziémia), bradykardiu alebo s tými, ktoré inhibujú metabolizmus risperidónu v pečeni. Tento zoznam je indikatívny a nie je úplný.

##### *Centrálne účinkujúce lieky a alkohol*

Z dôvodu zvýšeného rizika sedácie sa má risperidón užívať s opatrnosťou v kombinácii s inými centrálne účinkujúcimi látkami predovšetkým s alkoholom, opiátmi, antihistaminikami a benzodiazepínmi.

##### *Levodopa a agonisty dopamínu*

Risperidón môže antagonizovať účinok levodopy a ďalších agonistov dopamínu. Ak je táto kombinácia potrebná, najmä v konečnom štádiu Parkinsonovej choroby, má sa pre každú liečbu predpísať najnižšia účinná dávka.

##### *Antihypertenzíva*

Pri súbežnom užívaní risperidónu a antihypertenzívnej liečby sa v sledovaní po uvedení na trh pozorovala klinicky významná hypotenzia.

##### *Paliperidón*

Súbežné užívanie perorálneho risperidónu s paliperidónom sa neodporúča, pretože paliperidón je účinným metabolitom risperidónu a ich kombinácia môže viesť k zvýšenej expozícii aktívnej antipsychotickej frakcie.

##### *Psychostimulanciá*

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) s risperidónom, môže viesť k extrapyramídovým symptómom po zmene užívania jedného alebo oboch liekov (pozri časť 4.4).

#### Interakcie súvisiace s farmakokinetikou

Potrava neovplyvňuje absorpciu risperidónu



Risperidón je metabolizovaný hlavne prostredníctvom CYP2D6 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4. Tak ako risperidón, tak i jeho aktívny metabolit 9-hydroxyrisperidón sú substráty P-glykoproteínu (P-gp). Látky, ktoré ovplyvňujú aktivitu CYP2D6 alebo silné inhibítory alebo induktory aktivity CYP3A4 a/alebo P-gp môžu mať účinok na farmakokinetiku účinnej antipsychotickej frakcie risperidónu.

#### *Silné inhibítory CYP2D6*

Súbežné podávanie risperidónu so silným inhibítorm 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 inhibítory CYP2D6, ako je chinidín, môžu ovplyvniť plazmatické koncentrácie risperidónu podobným spôsobom. Po začatí alebo ukončení súbežnej liečby s paroxetínom, chinidínom alebo iným silným inhibítorm CYP2D6, najmä vo vyšších dávkach, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť.

#### *Inhibítory CYP3A4 a/alebo P-gp*

Súbežné podávanie risperidónu so silným inhibítorm 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 inhibítorm CYP3A4 a/alebo P-gp, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť.

#### *Induktory CYP3A4 a/alebo P-gp*

Súbežné podávanie risperidónu so silným induktorm 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 induktorm CYP3A4 a/alebo P-gp, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť. Induktory CYP3A4 účinkujú spôsobom závislým od času a môže trvať najmenej 2 týždne od začatia liečby, 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 významnému vytesneniu niektorého z liekov z plazmatických proteínov.

Pri súbežnom užívaní týchto 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 použitie psychostimulancií (napr. metylfenidátu) s risperidónom u detí a mladistvých neovplyvnilo 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

Antibakteriálne lieky:

- Erytromycín, mierny inhibítorm CYP3A4 a inhibítorm P-gp, nemení farmakokinetiku risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie.
- Rifampicín, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp, znižoval plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie.

#### Anticholinesterázy:

- Donepezil a galantamín, oba substráty CYP2D6 a CYP3A4, nepreukázali klinicky významný 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 CYP3A4 pečeňové enzýmy ako aj P-gp.
- Topiramát mierne znižuje biologickú dostupnosť risperidónu, ale nie aktívnu antipsychotickú frakciu. Z toho dôvodu je málo pravdepodobné, že je táto interakcia klinicky významná.

#### Antimykotiká:

- Itrakonazol, 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 koncentrácie 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.

#### Betablokátory:

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

#### Blokátory kalciového kanála:

- Verapamil, mierny inhibítor CYP3A4 a P-gp, zvyšuje plazmatickú koncentráciu risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie.

#### Gastrointestinálne lieky:

- Antagonisty H<sub>2</sub>-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 aktívnej antipsychotickej frakcie.
- 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 nebol teratogénny v štúdiách na zvieratách, ale boli pozorované iné typy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane risperidónu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramídových príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Risperidón sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Ak je potrebné liečbu počas gravidity ukončiť, nemá sa tak urobiť náhle.

#### *Dojčenie*

V štúdiách na zvieratách sa risperidón a 9-hydroxy-risperidón vylučovali do mlieka. Preukázalo sa, že risperidón a 9-hydroxy-risperidón sa tiež vylučujú v malých množstvách do ľudského materského mlieka. Nie sú dostupné údaje o nežiaducich reakciách u dojčených detí. Preto sa má zvážiť prínos dojčenia voči potenciálnemu riziku pre dieťa.

#### *Fertilita*

Tak ako iné lieky, ktoré antagonizujú dopamínové D<sub>2</sub> receptory, zvyšuje risperidón hladinu prolaktínu. Hyperprolaktinémia môže potlačiť hypotalamický GnRH, čo vedie k zníženiu sekrécie pituitárneho gonadotropínu. Toto môže následne inhibovať reprodukčnú funkciu zhoršením gonadálnej steroidogenézy ako u žien, tak i u mužov.

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Risperidón môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak (pozri časť 4.8). Preto sa pacientom neodporúča viesť vozidlo a obsluhovať stroje, pokiaľ nie je známa ich individuálna vnímavosť.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (ADRs) (incidencia  $\geq 10\%$ ) sú: Parkinsonizmus, sedácia/somnolencia, bolesť hlavy a insomnie.

Nežiaduce účinky, ktoré sa javili ako od dávky závislé, zahŕňali parkinsonizmus a akatíziu.

Nasledujú všetky ADRs, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách a v sledovaní risperidónu po uvedení na trh podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických štúdií s risperidónom. Používajú sa nasledovné termíny a frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Infekcie a nákazy</b>		pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, sínusitída, infekcia močových ciest, infekcia ucha, chrípka	infekcia dýchacej sústavy, cystitída, infekcia oka, tonzilitída, onychomykóza, celulitída, lokalizovaná infekcia, vírusová infekcia, akarodermatitída	infekcia		
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			neutropénia, pokles počtu bielych krviniek, trombocytopenia, anémia, znížený hematokrit, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza <sup>c</sup>		
<b>Poruchy imunitného systému</b>			hypersenzitivita	anafylaktická reakcia <sup>c</sup>		
<b>Poruchy endokrinného systému</b>		hyperprolaktinémia <sup>a</sup>		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu, prítomnosť glukózy v moči		

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla, znížená chuť do jedla	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykémia, polydipsia, znížená telesná hmotnosť, anorexia, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	intoxikácia vodou <sup>c</sup> , hypoglykémia, hyperinzulinémia <sup>c</sup> , zvýšená hladina triglyceridov v krvi	diabetická ketoacidóza	
<b>Psychické poruchy</b>	nespavosť <sup>d</sup>	porucha spánku, agitácia, depresia, úzkosť	mánia, stav zmätenosti, pokles libida, nervozita, nočné mory	katatónia, námesačnosť, porucha príjmu potravy súvisiaca so spánkom, citová otupenosť, anorgazmia		
<b>Poruchy nervového systému</b>	útlm / somnolencia, parkinsonizmus <sup>d</sup> , bolesť hlavy	akatízia <sup>d</sup> , dystónia <sup>d</sup> , točenie hlavy, dyskinéza <sup>d</sup> , tremor	tardívna dyskinéza, cerebrovaskulárna ischemia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížená hladina vedomia, záchvat <sup>d</sup> , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypoestézia, parestézia	neuroleptický malígný syndróm, cerebrovaskulárna porucha, diabetická kóma, titubácia hlavy		
<b>Poruchy oka</b>		rozmazané videnie, konjunktivitída	fotofóbia, suché oko, zvýšené slzenie, okulárna hyperémia	glaukóm, porucha hybnosti oka, prevracanie očí, chrasta na okraji očných viečok, syndróm vlajúcej dúhovky (peroperačný) <sup>c</sup>		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			závrat, tinitus, bolesť ucha			
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		tachykardia	atriálna fibrilácia, atrioventrikulárny blok, porucha vedenia, predĺženie QT intervalu na	sínusová arytmia		

			elektrokardiogramy, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie			
<b>Poruchy ciev</b>		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie	pľúcna embólia, venózna trombóza		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		dyspnoe, faryngolaryn- geálna bolesť, kašeľ, epistaxa, nazálna kongescia	aspiračná pneumónia, pľúcna kongescia, kongescia dýchacej sústavy, šelest, sipot, dysfónia, porucha dýchania	spánkový apnoický syndróm, hyperventilácia		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		abdominálna bolesť, abdominálny diskomfort, vracanie, nauzea, zápcha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, bolesť zubov	inkontinencia stolice, fekalóm, gastroenteritída, dysfágia, flatulencia	pankreatitída, intestinálna obštrukcia, opuch jazyka, cheilitída	ileus	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina gamaglutamyl- transferázy, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	žltáčka		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		vyrážka, erytém	urtikária, pruritus, alopécia, hyperkeratóza, ekzém, suchá koža, sfarbenie kože, akné, seboroická dermatitída, poruchy kože, kožné lézie	lieková vyrážka, lupiny	angioedém	Stevensov- Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza <sup>c</sup>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		svalové kŕče, muskuloskele- tálna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatín fosfokinázy v krvi, abnormálne držanie tela, strnulosť kĺbov, opuch kĺbov, svalová slabosť, bolesť krku	rabdomyolýza		
<b>Poruchy</b>		inkontinencia	polakizúria,			

obličiek a močových ciest		moču	zadržiavanie moču, dyzúria			
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období				novorodenecký syndróm z vysadenia <sup>c</sup>		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektilná dysfunkcia, porucha ejakulácie, amenorea, porucha menštruácie <sup>d</sup> , gynekomastia, galaktorea, sexuálna dysfunkcia, bolesť prsníkov, diskomfort prsníkov, vaginálny výtok	priapizmus <sup>c</sup> , oneskorenie menštruácie, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, výtok z prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		edém <sup>d</sup> , pyrexia, bolesť na hrudi, asténia, únava, bolesť	edém tváre, triaška, zvýšená telesná teplota, poruchy chôdze, smäd, hrudný diskomfort, malátnosť, necítiť sa vo svojej koži, diskomfort	hypotermia, znížená telesná teplota, periférny chlad, syndróm z vynechania lieku, indurácia <sup>c</sup>		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád	procedurálna bolesť			

<sup>a</sup> Hyperprolaktinémia môže v niektorých prípadoch viesť ku gynekomastii, poruchám menštruácie, amenorei, anovulácii, galaktorei, poruchám plodnosti, zníženiu libida, erektilnej dysfunkcii.

<sup>b</sup> V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol u 0,18 % pacientov liečených risperidónom hlásený diabetes mellitus v porovnaní s 0,11 % v skupine s placebom. Celková incidencia vo všetkých klinických štúdiách bola 0,43 % zo všetkých pacientov liečených risperidónom.

<sup>c</sup> Nezaznamenalo sa v klinických štúdiách s risperidónom, ale bolo pozorované po uvedení risperidónu na trh.

<sup>d</sup> Môžu sa vyskytnúť extrapyramídové poruchy: **Parkinsonizmus** (hypersekrecia slín, muskuloskeletálna strnulosť, parkinsonizmus, slintanie, „cogwheel“ rigidita [fenomén ozubeného kolesa], bradykinéza, hypokinéza, maskovitý výraz tváre, svalová rigidita, akinéza, strnutie šije, svalová rigidita, parkinsonovská chôdza a abnormálny glabelárny reflex, parkinsonovský tremor v pokoji), **akatzia** (akatzia, nepokoj, hyperkinéza a syndróm nepokojných nôh), tremor, **dyskinéza** (dyskinéza, fascikulácie, choreatetóza, atetóza a myoklonus), dystónia. **Dystónia** zahŕňa dystóniu, hypertóniu, tortikolis, samovoľné svalové kontrakcie, kontraktúru svalu, blefarospazmus, okulogýriu, paralýzu jazyka, kŕče tváre, laryngospazmus, myotóniu, opistotonus, orofaryngeálny spazmus, pleurotonus, kŕč jazyka a trizmus. Treba poznamenať, že sa zahŕňa širšie spektrum symptómov,

ktoré nemajú nevyhnutne extrapyramídový pôvod. **Insomnia** zahŕňa: počiatočnú insomniu, insomniu strednej fázy spánku. **Kŕče** zahŕňajú: záchvaty typu grand mal. **Porucha menštruácie** zahŕňa: nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu. **Edém** zahŕňa: generalizovaný edém, periférny edém, jamkovitý edém.

#### Nežiaduce účinky zaznamenané pri liekoch s obsahom 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 risperidóne.

#### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie.

#### *Účinky tejto triedy liekov*

Tak ako pri iných antipsychotikách, v postmarketingovom sledovaní s risperidónom boli veľmi zriedkavo hlásené prípady predĺženia QT intervalu. Ďalšie súvisiace účinky na srdce hlásené s antipsychotikami, ktoré predlžujú QT interval zahŕňajú ventrikulárnu arytmiu, ventrikulárnu fibriláciu, ventrikulárnu tachykardiu, náhle úmrtie, zastavenie srdca a *torsades de pointes*.

#### **Venóznym trombolizmus**

V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady venózneho trombolizmu, vrátane prípadov pľúcneho embolizmu a hlbokej venózne trombozy (frekvencia neznáma).

#### **Zvýšenie telesnej hmotnosti**

Pomery dospelých pacientov so schizofréniou užívajúcich risperidón a placebo, ktorí splnili kritérium prírastku telesnej hmotnosti  $\geq 7\%$ , boli porovnané v skupine 6- až 8- týždňových, placebo kontrolovaných štúdií. Ukázalo sa, že štatisticky významne vyššia incidencia nárastu hmotnosti bola u risperidónu (18 %) v porovnaní s placebo (9 %). V skupine placebo kontrolovaných 3-týždňových štúdií s dospelými pacientmi s akútnou mániou, bola incidencia nárastu hmotnosti  $\geq 7\%$  v závere porovnateľná v skupine s risperidónom (2,5 %) a placebo (2,4 %) a bola mierne vyššia v aktívne kontrolovanej skupine (3,5 %).

V dlhodobých štúdiách s detskou populáciou a dospievajúcimi s poruchami správania, bol priemerný nárast hmotnosti po 12-mesačnej liečbe 7,3 kg. Predpokladaný nárast hmotnosti normálneho dieťaťa medzi 5-12 rokom je 3 až 5 kilogramov ročne. U 12-16 ročných dievčat je tento stupeň priberania 3 až 5 kg ročne zachovaný, zatiaľ čo u chlapcov je prírastok približne 5 kg ročne.

#### Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

Nežiaduce reakcie na liek, ktoré boli hlásené vo vyššej miere u starších pacientov s demenciou alebo u pediatrických pacientov ako u dospelaj populácii sú opísané nižšie:

#### *Starší pacienti s demenciou*

U starších pacientov s demenciou boli v klinických štúdiách hlásené nasledovné frekvencie nežiaducich reakcií na liek: tranzitórny ischemický atak 1,4 % a cerebrovaskulárna príhoda 1,5 %. V tejto skupine pacientov boli tiež hlásené tieto nežiaduce reakcie na liek s frekvenciou  $\geq 5\%$  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 sú podobné ako u dospelých. Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek boli hlásené s frekvenciou  $\geq 5\%$  u pediatrických pacientov (5 až 17 ročných) a s minimálne dvojnásobnou frekvenciou pozorovanou v klinických štúdiách s dospelými: somnolencia/útlm, únava, bolesť hlavy, zvýšená chuť do jedla, vracanie, infekcia horných dýchacích ciest, upchatie nosa, bolesť brucha, závraty, kašeľ, pyrexia, tremor, diarea a enuréza.



Účinok dlhodobej liečby risperidónom na sexuálne dospelie a rast sa dostatočne neskúmal (pozri v časti 4.4 časť „*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*

Vo všeobecnosti, zaznamenané prejavy a príznaky vyplývajú zo zvýraznenia známych farmakologických účinkov risperidónu. Tie zahŕňajú ospalosť a útlm, tachykardiu, hypotenziu a extrapyramídové symptómy. Pri predávkovaní bolo hlásené predĺženie QT intervalu a kľčovité záchvaty. V súvislosti so súbežným predávkovaním risperidónom a paroxetínom boli hlásené *torsades de pointes*.

V prípade akútneho predávkovania je nutné zvážiť možnosť požitia viacerých liekov.

### *Manažment predávkovania*

Zaistiť a udržiavať priechodné dýchacie cesty a zabezpečiť prívod kyslíka a ventiláciu. Treba zvážiť podanie aktívneho uhlia spolu s laxatívom v prípade, že bol liek užitý pred menej ako jednou hodinou. Okamžite sa má začať kardiovaskulárne monitorovanie zahŕňajúce trvalé elektrokardiografické monitorovanie kvôli možným arytmiám.

Špecifické antidotum risperidónu nie je známe, preto sa majú zabezpečiť primerané podporné opatrenia. Hypotenzia a obehový kolaps sa liečia primeranými opatreniami ako sú infúzie a/alebo podanie sympatomimetických látok. Ak sa prejavia závažné extrapyramídové symptómy, má sa podať anticholinergný liek. Intenzívne lekárske sledovanie a monitorovanie sa má zabezpečiť až do úpravy stavu pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká.

ATC kód: N05AX08

#### Mechanizmus účinku

Risperidón je selektívny monoamínový antagonista so špecifickými vlastnosťami. Má vysokú afinitu k sérotonínovým 5-HT<sub>2</sub> a dopamínovým D<sub>2</sub> receptorom. Risperidón sa viaže aj na alfa<sub>1</sub>-adrenergne receptory a s nižšou afinitou na H<sub>1</sub>-histamínové a alfa<sub>2</sub>-adrenergne receptory. Risperidón nemá afinitu k cholinergným receptorom. Aj keď je risperidón silný D<sub>2</sub> 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.

#### Klinická účinnosť

##### *Schizofrénia*

Účinok risperidónu v krátkodobej liečbe schizofrénie bol potvrdený v štyroch štúdiách trvajúcich 4 až 8 týždňov s viac ako 2 500 pacientmi, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu. V 6-týždňových, placebo kontrolovaných štúdiách zahŕňajúcich titráciu risperidónu až po dávky 10 mg/deň podávané dvakrát denne, bol risperidón lepší ako placebo na celkovom skóre škály BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). V 8-týždňovej placebo kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej 4 stanovené dávky

risperidónu (2, 6, 10 a 16 mg/deň, podávané dvakrát denne) všetky štyri skupiny s risperidónom boli lepšie ako placebo na celkovom skóre škály pozitívneho a negatívneho syndrómu (PANSS). V 8-týždňovej štúdií porovnávajúcej dávky, ktorá zahŕňala 5 stanovených dávok risperidónu (1, 4, 8, 12 a 16 mg/deň podávané dvakrát denne), skupiny so 4, 8 a 16 mg risperidónu denne boli na celkovom skóre PANSS lepšie ako skupina s 1 mg risperidónu. V 4-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií porovnávajúcej dávky, ktorá zahŕňala dve stanovené dávky risperidónu (4 a 8 mg/deň podávané raz denne), boli skupiny s oboma dávkami risperidónu lepšie ako placebo vo viacerých parametroch PANSS, vrátane celkovej škály PANSS a parametra odpovede na liečbu (> 20 % zníženie celkového skóre PANSS). V dlhodobej štúdií s dospelými ambulantnými pacientmi, ktorí prevažne spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu a ktorých stav na antipsychotickej liečbe bol stabilný minimálne 4 týždne, boli randomizovaní na risperidón 2 až 8 mg/deň alebo haloperidol kvôli sledovaniu relapsu počas 1 až 2 rokov. U pacientov, ktorí užívali risperidón, bol čas do relapsu výraznejšie dlhší ako u pacientov, ktorí užívali haloperidol.

#### *Manické epizódy pri bipolárnej poruche*

Účinnosť monoterapie risperidónom v akútnej liečbe manických epizód spojených s bipolárnou poruchou I sa dokázala v troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách monoterapie u približne 820 pacientov, ktorí podľa kritérií DSM-IV trpeli bipolárnou poruchou I. V týchto troch štúdiách sa preukázalo, že risperidón v dávke 1 až 6 mg denne (dve štúdie so začiatočnou dávkou 3 mg a jedna štúdia so začiatočnou dávkou 2 mg) je výrazne lepší ako placebo vo vopred špecifikovanom primárnom koncovom bode, t.j. zmena celkového skóre YMRS (Young Mania Rating Scale) v 3. týždni oproti začiatočnej hodnote. Výsledky sekundárnej účinnosti boli vo všeobecnosti v súlade s primárnymi výsledkami. Percento pacientov s poklesom celkového skóre YMRS o  $\geq 50\%$  oproti báze bolo po troch týždňoch výrazne vyššie u risperidónu ako u placeba. Jedna zo štúdií zahŕňala rameno s haloperidolom a 9-týždňovú dvojito zaslepenú udržiavaciu fázu. Účinnosť bola zachovaná počas celého 9-týždňového obdobia s udržiavacou liečbou. Zmena oproti báze v celkovej YMRS preukázala nepretržité zlepšovanie a v 12. týždni bola porovnateľná medzi risperidónom a haloperidolom.

Účinnosť risperidónu, ako dodatku k stabilizátorom nálady v liečbe akútnej mánie, bola dokázaná v jednej z dvoch 3-týždňových, dvojito zaslepených štúdiách s približne 300 pacientmi, ktorí splnili kritériá DSM-IV pre bipolárnu poruchu I. V jednej 3-týždňovej štúdií, bol risperidón 1 až 6 mg/deň (začiatočná dávka 2 mg/deň), ako dodatok k lítiu alebo valproátu, lepší ako samotné lítium alebo valproát vo vopred špecifikovanom primárnom koncovom bode, t.j. zmena celkového skóre YMRS v 3. týždni oproti začiatočnej hodnote. V druhej 3-týždňovej štúdií nebol risperidón 1 až 6 mg/deň (začiatočná dávka 2 mg/deň) kombinovaný s lítiom, valproátom alebo karbamazepínom lepší v znížení celkového skóre YMRS ako samotné lítium, valproát alebo karbamazepín. Pravdepodobným vysvetlením zlyhania tejto štúdie bola indukcia klirensu risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu karbamazepínom, čo viedlo k zníženiu hladiny risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu pod terapeutickú hodnotu. Keď sa v post-hoc analýze vynechala skupina s karbamazepínom, risperidón kombinovaný s lítiom alebo valproátom bol v znížení celkového skóre YMRS lepší ako samotné lítium alebo valproát.

#### *Pretrvávajúca agresivita u pacientov s demenciou*

Účinnosť risperidónu v liečbe behaviorálnych a psychologických symptómov demencie (BPSD), vrátane porúch správania ako agresivita, agitácia, psychóza, čulosť a afektívnych porúch, bola dokázaná v troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s 1150 staršími pacientmi so stredne závažnou až závažnou demenciou. Jedna štúdia sa uskutočnila so stanovenými dávkami risperidónu 0,5, 1 a 2 mg/deň. Dve štúdie boli s flexibilnými dávkami risperidónu v rozmedzí 0,5 až 4 mg/deň a 0,5 až 2 mg/deň. Risperidón preukázal u starších pacientov s demenciou štatisticky významnú a klinicky dôležitú účinnosť v liečbe agresivity a menšiu účinnosť v liečbe agitácie a psychózy (meranie podľa škály BEHAVE-AD [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] a CMAI [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). Liečebný účinok risperidónu nezávisel od skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) (a nadväzne od závažnosti demencie); od sedatívnych vlastností risperidónu; od prítomnosti resp. neprítomnosti psychózy a od typu demencie - Alzheimerova, vaskulárna alebo zmiešaná (pozri tiež časť 4.4).

### Pediatrická populácia

#### *Porucha správania*

Účinnosť risperidónu v krátkodobej liečbe narušeného správania bola dokázaná v dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s približne 240 pacientmi vo veku 5 až 12 rokov s diagnózou DBD (Disruptive Behaviour Disorders) podľa DSM-IV a hraničnou intelektuálnou funkčnosťou alebo miernou alebo strednou mentálnou retardáciou/poruchou učenia sa. V dvoch štúdiách bol risperidón v dávke 0,02 až 0,06 mg/kg/deň výrazne lepší ako placebo vo vopred špecifikovanom primárnom cieľovom ukazovateli, t.j. zmena v Škále problémov správania, súčasť N-CBRF (Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form) v 6. týždni oproti východiskovej hodnote.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Risperidón sa úplne absorbuje po perorálnom podaní, pričom maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje v priebehu 1 až 2 hodín. Absolútna perorálna biologická dostupnosť risperidónu je 70 % (CV=25 %). Relatívna perorálna biologická dostupnosť risperidónu z tabliet je 94 % (CV=10 %) v porovnaní s roztokom. Absorpcia nie je ovplyvnená jedlom, a preto sa môže risperidón podávať s jedlom alebo nalačno. Rovnovážna hladina risperidónu sa u väčšiny pacientov dosiahne v priebehu jedného dňa. Rovnovážna hladina 9-hydroxy-risperidónu sa dosiahne v priebehu 4 - 5 dní podávania.

### Distribúcia

Risperidón je rýchlo distribuovaný. Distribučný objem je 1-2 l/kg. V plazme sa risperidón viaže na albumín a alfa<sub>1</sub>-kyslý glykoproteín. Podiel risperidónu viazaného na plazmatické proteíny predstavuje 90 %, u 9-hydroxy-risperidónu 77 %.

### Biotransformácia a eliminácia

Risperidón sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P-450 CYP2D6 na 9-hydroxy-risperidón, ktorý má podobnú farmakologickú aktivitu ako risperidón. Risperidón a 9-hydroxy-risperidón sú aktívnou antipsychotickou frakciou. CYP2D6 je predmetom genetického polymorfizmu. Rýchli CYP2D6 metabolizéri premieňajú risperidón na 9-hydroxy-risperidón rýchlo, zatiaľ čo pomalí CYP2D6 metabolizéri ho premieňajú oveľa pomalšie. Aj keď majú rýchli metabolizéri nižšiu hladinu risperidónu a vyššiu hladinu 9-hydroxy-risperidónu ako pomalí metabolizéri, farmakokinetika kombinácie risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu (t.j. aktívnej antipsychotickej frakcie) po jednorazovom a opakovanom podaní je u rýchlych a pomalých metabolizérov CYP2D6 podobná.

Ďalšou metabolickou cestou risperidónu je N-dealkylácia. V štúdiách *in vitro* využívajúcich mikrozómy ľudskej pečene sa ukázalo, že risperidón v klinicky významných koncentráciách v podstate neinhibuje metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450, vrátane CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5. Týždeň po podaní sa 70 % dávky vylúči močom a 14 % stolicou. Podiel močom vylúčeného risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu je 35-45 % podanej dávky. Zvyšok tvoria neaktívne metabolity. Polčas eliminácie risperidónu po perorálnom podaní psychotickým pacientom je približne 3 hodiny. Polčas eliminácie 9-hydroxy-risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie je 24 hodín.

### Linearita/nelinearita

Plazmatické koncentrácie risperidónu sú pri terapeutickom dávkovaní úmerné dávke.

### *Starší pacienti, porucha funkcie pečene a obličiek*

Farmakokinetická štúdia s jednorazovou dávkou perorálneho risperidónu preukázala v priemere o 43 % vyššie plazmatické koncentrácie účinnej antipsychotickej frakcie, o 38 % dlhší polčas eliminácie a zníženie klírensu o 30 % u starších pacientov. U dospelých so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek bol klírens aktívnej zložky ~48 % hodnoty klírensu u mladých zdravých dospelých. U dospelých so závažnou poruchou funkcie obličiek bol klírens aktívnej zložky ~31 % hodnoty

klírensu u mladých zdravých dospelých. Polčas aktívnej zložky bol 16,7 hod. u mladých zdravých dospelých; 24,9 hod. u dospelých so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (alebo ~1,5 krát dlhší než u mladých dospelých) a 28,8 hod. u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (alebo ~1,7 krát dlhší než u mladých dospelých). Plazmatické koncentrácie risperidónu boli normálne u pacientov s nedostatočnosťou pečene, ale stredná hodnota voľnej frakcie risperidónu v plazme narástla približne o 37,1 %.

Klírens po perorálnom podaní a eliminačný polčas risperidónu a jeho aktívnej zložky u dospelých so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene neboli významne odlišné od týchto parametrov u mladých zdravých dospelých osôb.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika risperidónu, 9-hydroxy-risperidónu a aktívnej antipsychotickej frakcie u detí je podobná ako u dospelých.

#### *Pohlavie, rasa a fajčenie*

Pri analýze populačnej farmakokinetiky sa nepotvrdili žiadne zreteľné účinky pohlavia, rasy alebo fajčenia na farmakokinetiku risperidónu alebo účinnú antipsychotickú frakciu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách (sub)chronickej toxicity, v ktorých sa dávkovanie začalo u pohlavne nezrelých laboratórnych potkanov a psov, boli v závislosti na dávke prítomné účinky na samčie a samičie pohlavné ústroje a mliečne žľazy. Tieto účinky súviseli so zvýšenou hladinou prolaktínu spôsobenou blokádou dopamínového receptora D<sub>2</sub> risperidónom. Štúdie na tkanivových kultúrach ďalej naznačujú, že rast buniek v ľudských tumoroch prsníka môže byť stimulovaný prolaktínom. U potkanov a králikov nebol risperidón teratogénny. V štúdií s risperidónom, v ktorej sa sledovala reprodukcia potkanov, sa pozorovali nežiaduce účinky na párenie rodičov a na pôrodnú hmotnosť a prežívanie mláďat. U potkanov bola vnútromaternicová expozícia risperidónu spojená s kognitívnym deficitom v dospelosti. Po podaní iných antagonistov dopamínu ťarchavým samiciam zvierat sa zistili nežiaduce účinky na učenie a motorický vývoj mláďat. V štúdií toxicity na mladých potkanoch sa pozorovala zvýšená úmrtnosť mláďat a oneskorený telesný vývin. V 40 týždňov trvajúcej štúdií s mladými psami sa oneskorilo sexuálne dozrievanie. Na základe AUC nebol u psov ovplyvnený rast dlhých kostí pri 3,6-násobku maximálnej humánnej expozície u adolescentov (1,5 mg/deň); zatiaľ čo účinky na dlhé kosti a sexuálne dozrievanie sa pozorovali pri 15-násobku maximálnej humánnej expozície u adolescentov.

V sérii testov sa nezistili žiadne genotoxické účinky risperidónu. V štúdiách skúmajúcich karcinogénne účinky po perorálnom podaní risperidónu potkanom a myšiam sa pozoroval zvýšený výskyt adenómov hypofýzy (u myší), adenómov endokrinného pankreasu (u potkanov) a adenómov prsnej žľazy (oba druhy laboratórnych zvierat). Tieto nádory môžu súvisieť s dlhotrvajúcou inhibíciou dopamínových D<sub>2</sub> receptorov a hyperprolaktinémiou. Význam týchto poznatkov z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy. *In vitro* a *in vivo* modely na zvieratách ukazujú, že vysoké dávky risperidónu môžu spôsobiť predĺženie QT intervalu, čo bolo u pacientov spájané s teoreticky zvýšeným rizikom *torsades de pointes*.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

laktóza

mikrokryštalická celulóza

predželatinovaný kukuričný škrob

stearát horečnatý

Obalová vrstva:

hypromelóza

makrogol 6000

oxid titaničitý E 171

žltý oxid železitý E172 (iba Rispen 2 a Rispen 3)

červený oxid železitý (iba Rispen 2)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Druh obalu: PVC/PVDC/Al blister.

Veľkosť balenia: 20, 30 a 50 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy

Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Rispen 1: 68/0254/03-S

Rispen 2: 68/0255/03-S

Rispen 3: 68/0256/03-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. septembra 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024