

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Risperidon Orion 1 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 1 mg risperidónu.

Pomocná látka so známym účinkom: 1 ml perorálneho roztoku obsahuje 1,5 mg kyseliny benzoovej (E210).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Risperidon Orion je indikovaný na liečbu schizofrénie.

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

Risperidon Orion je indikovaný na krátkodobú liečbu (do 6 týždňov) pretrvávajúcej agresivity u pacientov so stredne závažnou až závažnou Alzheimerovou demenciou, ktorí neodpovedajú na nefarmakologické prístupy a u ktorých existuje riziko sebapoškodzovania alebo poškodenia iných.

Risperidon Orion je indikovaný na krátkodobú symptomatickú liečbu (do 6 týždňov) pretrvávajúcej agresivity pri poruchách správania u detí vo veku od 5 rokov a dospievajúcich s podpriemernými intelektuálnymi schopnosťami alebo mentálnou retardáciou diagnostikovanou podľa kritérií DSM-IV, u ktorých si závažnosť agresívneho alebo iného disruptívneho správania vyžaduje farmakologickú liečbu. Farmakologická liečba má byť neodlučiteľnou súčasťou komplexnejšieho liečebného programu, vrátane psychosociálnej a výchovnej intervencie. Odporúča sa, aby risperidón predpisoval špecialista na detskú neurológiu a psychiater pre deti a dospievajúcich alebo lekári, ktorí dobre poznajú liečbu porúch správania u detí a dospievajúcich.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Schizofrénia

Dospelí

Risperidon Orion sa môže podávať jedenkrát alebo dvakrát denne.

Pacienti majú začať dávkou 2 mg risperidónu/deň. Dávkovanie sa môže na druhý deň zvýšiť na 4 mg. Potom môže dávkovanie zostať nezmenené alebo sa v prípade potreby ďalej upravuje. U väčšiny pacientov sú postačujúce denné dávky medzi 4 a 6 mg. U niektorých pacientov môže byť vhodná pomalšia titračná fáza a nižšia úvodná a udržiavacia dávka.

Dávky vyššie než 10 mg/deň nepreukázali vyššiu účinnosť ako nižšie dávky a môžu spôsobovať zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov. Bezpečnosť dávok vyšších než 16 mg/deň sa nehodnotila, a preto sa neodporúčajú.

Starší pacienti

Odporúča sa úvodná dávka 0,5 mg dvakrát denne. Toto dávkovanie sa môže individuálne upravovať zvyšovaním o 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 pri bipolárnej poruche

Dospelí

Risperidon Orion sa má podávať jedenkrát denne, s úvodnou dávkou 2 mg risperidónu. Ak je to potrebné, dávkovanie sa môže upraviť v intervaloch nie kratších ako 24 hodín a s prírastkom dávky o 1 mg na deň. Risperidón sa môže podávať vo flexibilných dávkach v rozmedzí od 1 do 6 mg denne na optimalizáciu stupňa účinnosti a znášanlivosti u každého pacienta. Denné dávky vyššie ako 6 mg risperidónu sa u pacientov s manickými epizódami neskúmali.

Rovnako ako pri každej symptomatickej liečbe, ďalšie užívanie Risperidonu Orion sa musí priebežne vyhodnocovať a upravovať.

Starší pacienti

Odporúča sa úvodná dávka 0,5 mg dvakrát denne. Toto dávkovanie sa môže individuálne upravovať zvyšovaním o 0,5 mg dvakrát denne až po dávku 1 až 2 mg dvakrát denne. Pretože klinické skúsenosti s používaním u starších pacientov sú obmedzené, je potrebná opatrnosť.

Pediatrická populácia

Risperidón sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov s bipolárnou mániou kvôli chýbajúcim údajom o účinnosti.

Pretrvávajúca agresivita u pacientov so stredne závažnou až závažnou Alzheimerovou demenciou

Odporúča sa úvodná dávka 0,25 mg dvakrát denne. Toto dávkovanie sa môže individuálne upravovať podľa potreby zvyšovaním o 0,25 mg dvakrát denne, ale nie častejšie ako každý druhý deň. Pre väčšinu pacientov je optimálna dávka 0,5 mg dvakrát denne. Pre niektorých pacientov však môžu byť vhodné dávky až do 1 mg dvakrát denne.

Risperidon Orion sa nemá užívať dlhšie ako 6 týždňov u pacientov s pretrvávajúcou agresivitou pri Alzheimerovej demencii. Počas liečby sa musia pacienti často a pravidelne kontrolovať a tiež prehodnocovať ďalšie pokračovanie v liečbe.

Porucha správania

Deti a dospievajúci vo veku od 5 do 18 rokov

U pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 50 kg sa odporúča úvodná dávka 0,5 mg jedenkrát denne. Toto dávkovanie sa môže v prípade potreby individuálne upravovať 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 však môže byť vhodná dávka 0,5 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo iní môžu vyžadovať 1,5 mg jedenkrát denne. U pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg sa odporúča úvodná dávka 0,25 mg jedenkrát denne. Toto dávkovanie sa môže v prípade potreby individuálne upravovať 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 však môže byť vhodná dávka 0,25 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo iní môžu vyžadovať 0,75 mg jedenkrát denne.

Rovnako ako pri každej symptomatickej liečbe, ďalšie užívanie Risperidonu Orion sa musí priebežne vyhodnocovať a upravovať.

Risperidon Orion sa neodporúča používať u detí mladších ako 5 rokov, pretože pri tejto poruche neexistujú žiadne skúsenosti s používaním u detí mladších ako 5 rokov.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšiu schopnosť eliminovať aktívnu antipsychotickú frakciu než 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, má byť úvodná a následná dávka polovičná a titrácia dávky má byť pomalšia.

V týchto skupinách pacientov sa má Risperidon Orion používať s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Risperidon Orion je určený na perorálne použitie. Jedlo neovplyvňuje absorpciu Risperidonu Orion a môže sa podávať buď s jedlom alebo medzi jedlami. Roztok sa môže zmiešať s minerálnou vodou, pomarančovým džúsom alebo čiernou kávou. Ak sa týmto spôsobom riedi, liek sa má použiť ihneď (pozri časť 6).

Po ukončení liečby sa odporúča postupné vysadzovanie lieku. Po náhlom vysadení vysokých dávok antipsychotických liekov boli veľmi zriedkavo zaznamenané akútne abstinenčné príznaky, vrátane nauzey, vracania, potenia a nespavosti (pozri časť 4.8). Môže sa tiež objaviť opätovný výskyt psychotických symptómov a bol hlásený výskyt porúch mimovoľných pohybov (ako je akatázia, dystónia a dyskinéza).

Prechod z liečby inými antipsychotikami

Ak je to z medicínskeho hľadiska vhodné, na začiatku liečby Risperidonom Orion sa odporúča postupne vysadzovať predchádzajúcu liečbu. Pri zmene z depotných antipsychotík sa odporúča, ak je to z medicínskeho hľadiska vhodné, začať liečbu Risperidonom Orion namiesto ďalšej plánovanej injekcie. Potreba pokračovať v prebiehajúcej liečbe antiparkinsonikami sa má pravidelne prehodnocovať.

Pokyny na zaobchádzanie s perorálnym roztokom Risperidon Orion sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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 ľudí s demenciou

V meta-analýze 17 kontrolovaných klinických skúšaní s atypickými antipsychotikami, vrátane risperidónu, bola u starších pacientov s demenciou liečených atypickými antipsychotikami zvýšená mortalita v porovnaní s placebom. V placebom kontrolovaných štúdiách s perorálnym risperidónom v

tejto populácii, bola incidencia mortality 4,0 % u pacientov liečených risperidónom v porovnaní s 3,1 % pacientov liečených placebom. Miera pravdepodobnosti (95 % presný interval spoľahlivosti) bola 1,21 (0,7, 2,1). Priemerný vek (rozmedzie) pacientov, ktorí zomreli, bol 86 rokov (rozmedzie 67 – 100). Údaje z dvoch veľkých observačných štúdií preukázali, že u starších ľudí s demenciou, ktorí sa liečili klasickými antipsychotikami je aj mierne zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s neliečenými pacientmi. Na určenie presného odhadu stupňa závažnosti rizika nie sú dostatočné údaje a príčina zvýšeného rizika nie je známa. Rozsah, v akom môže byť zistené zvýšenie mortality v týchto observačných štúdiách zapríčinené antipsychotikami v protiklade k niektorým charakteristikám pacientov, nie je jasný.

Súbežné užívanie s furosemidom

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s risperidónom u starších pacientov s demenciou bola u pacientov liečených súbežne furosemidom a risperidónom pozorovaná vyššia mortalita (7,3 %; priemerný vek 89 rokov, rozmedzie 75-97) v porovnaní s pacientmi liečenými samotným risperidónom (3,1 %; priemerný vek 84 rokov, rozmedzie 70-96) alebo samotným furosemidom (4,1 %; priemerný vek 80 rokov, rozmedzie 67-90). V dvoch zo štyroch klinických skúšaní bolo pozorované zvýšenie mortality u pacientov liečených súbežne furosemidom a risperidónom. Súbežné užívanie risperidónu s inými diuretikami (predovšetkým tiazidovými diuretikami používanými v nízkej dávke) sa nespájalo s podobnými zisteniami.

Nezistil sa žiadny patofyziologický mechanizmus, ktorý by vysvetľovali tento nález, a nepozoroval sa žiadny zodpovedajúci mechanizmus príčiny úmrtia. Napriek tomu je potrebná opatrnosť a pred rozhodnutím o použití tejto kombinácie sa majú zvážiť riziká a prínosy tejto kombinácie alebo súbežnej liečby s inými silnými diuretikami. U pacientov, ktorí užívajú iné diuretiká ako súbežnú liečbu s risperidónom sa mortalita nezvýšila. Bez ohľadu na liečbu bola celkovým rizikovým faktorom mortality dehydratácia, preto je potrebné jej predchádzať u starších pacientov s demenciou.

Cerebrovaskulárne nežiaduce udalosti (CVNÚ)

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach sa u pacientov s demenciou pozorovalo približne 3-násobne vyššie riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich účinkov pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami. Súhrnné údaje zo šiestich placebom kontrolovaných štúdií s risperidónom hlavne u starších pacientov (vo veku > 65 rokov) s demenciou preukázali, že CVNÚ (závažné a nezávažné, kombinované) sa vyskytli u 3,3 % (33/1 009) pacientov liečených risperidónom a u 1,2 % (8/712) pacientov liečených placebom. Miera pravdepodobnosti (95 % presný interval spoľahlivosti) bola 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Nemožno vylúčiť zvýšené riziko u iných antipsychotík alebo v inej populácii pacientov. Risperidon Orion sa má používať opatrne u pacientov s rizikovými faktormi mozgovej príhody.

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

Lekárom sa odporúča posúdiť riziká a prínosy používania risperidónu u starších pacientov s demenciou, pričom u jednotlivého pacienta treba brať do úvahy rizikové faktory mozgovej príhody. Pacienti/ošetrovatelia majú byť upozornení, aby ihneď hlásili znaky a príznaky potenciálnych CVNÚ, ako je náhla slabosť alebo znečítlivenie tváre, rúk alebo nôh a problémy s rečou alebo so zrakom. Je potrebné bezodkladne zvážiť všetky možnosti liečby, vrátane vysadenia risperidónu.

Risperidon Orion sa má užívať len krátkodobo pri liečbe pretrvávajúcej agresivity u pacientov so stredne závažnou až závažnou Alzheimerovou demenciou ako doplnok nefarmakologických prístupov, ktoré mali obmedzený alebo nemali žiadny účinok a keď existuje možné riziko ohrozenia ich samotných alebo iných osôb.

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní a potreba ďalšej liečby sa má prehodnocovať.

Ortostatická hypotenzia

Z dôvodu inhibičnej aktivity risperidónu na alfa-receptoroch môže nastať (ortostatická) hypotenzia, najmä v úvodnom období titrovania dávky. V postmarketingovom sledovaní sa klinicky významná hypotenzia pozorovala pri súbežnom užívaní risperidónu a antihypertenzívnej liečby. Risperidon Orion sa má užívať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. zlyhanie srdca, infarkt myokardu, poruchy prevodového systému, dehydratácia, hypovolémia alebo cerebravaskulárne ochorenie) a dávkovanie sa má postupne titrovať podľa odporúčania (pozri časť 4.2). Ak sa objaví hypotenzia, treba zvážiť zníženie dávky.

Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Pri liečbe antipsychotikami, vrátane risperidónu, sa hlásili prípady leukopénie, neutropénie a agranulocytózy. Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa agranulocytóza hlásila 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 a iné symptómy alebo prejavy infekcie a ihneď ich liečiť, ak sa takéto symptómy alebo prejavy objavia. U pacientov so závažnou neutropéniou (absolútny počet neutrofilov < 1 x 10⁹/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 sa spájali s indukciou tardívnej dyskinézy, ktorá sa vyznačuje 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, je potrebné zvážiť vysadenie všetkých antipsychotík.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí súbežne dostávajú psychostimulanciá (napr. metylfenidát) a risperidón, pretože pri úprave liečby jedným alebo oboma liečivami sa môžu objaviť extrapyramídové symptómy. Odporúča sa postupné ukončovanie liečby stimulanciám (pozri časť 4.5).

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Pri liečbe antipsychotikami bol zaznamenaný neuroleptický malígny syndróm, ktorý sa vyznačuje hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou labilitou, poruchami vedomia a zvýšenými hladinami kreatínfosfokinázy. Ďalšími príznakmi môžu byť myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. V tomto prípade sa má ukončiť podávanie všetkých antipsychotík vrátane risperidónu.

Parkinsonova choroba a demencia s Lewyho telieskami

Lekári majú pri predpisovaní antipsychotík, vrátane risperidónu, u pacientov s Parkinsonovou chorobou alebo s demenciou s Lewyho telieskami posudzovať riziká a prínosy. Parkinsonova choroba sa môže užívaním risperidónu zhoršiť. U oboch skupín môže byť zvýšené riziko neuroleptického malígneho syndrómu, rovnako ako zvýšená citlivosť 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 častým výskytom pádov.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby risperidónom sa vyskytla hyperglykémia, diabetes mellitus a exacerbácia pre-existujúceho diabetu. V niektorých prípadoch sa hlásilo predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, čo môže byť predispozičný faktor. Veľmi zriedkavo sa hlásila súvislosť s ketoacidózou a zriedkavo s diabetickou kómou. Odporúča sa náležité klinické sledovanie v súlade so zaužívanými smernicami pre antipsychotickú liečbu. U pacientov liečených akýmkoľvek atypickým antipsychotikom, vrátane

risperidónu, sa majú sledovať symptómy hyperglykémie (ako je polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus sa má pravidelne sledovať zhoršenie regulácie glukózy.

Prírastok telesnej hmotnosti

Pri užívaní risperidónu sa hlásil významný prírastok telesnej hmotnosti. Hmotnosť sa má pravidelne sledovať.

Hyperprolaktinémia

Hyperprolaktinémia je častý vedľajší účinok liečby risperidónom. Vyšetrenie hladiny prolaktínu v plazme sa odporúča u pacientov s vedľajšími účinkami svedčiacimi o možnej súvislosti s prolaktínom (napr. gynekomastia, poruchy menštruácie, anovulácia, porucha fertility, pokles libida, erektilná dysfunkcia, 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 opatrnosť. Risperidon Orion sa má užívať opatrne u pacientov s preexistujúcou hyperprolaktinémiou a u pacientov s možnými nádormi závislými od prolaktínu.

Predĺženie QT intervalu

V postmarketingovom sledovaní bolo predĺženie QT intervalu hlásené veľmi zriedkavo. Tak ako pri ostatných antipsychotikách, zvýšená pozornosť sa má venovať pri predpisovaní risperidónu pacientom s diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením, predĺžením QT intervalu v rodinnej anamnéze, bradykardiou alebo poruchami elektrolytov (hypokalémiou, hypomagneziou), pretože to môže zvýšiť riziko arytmogénnych účinkov pri súbežnom užívaní s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

Záchvaty

Risperidon Orion sa má užívať uvážene u pacientov s anamnézou záchvatov alebo inými ochoreniami, ktoré potenciálne znižujú prah záchvatov.

Priapizmus

Pri liečbe risperidónom sa môže vyskytnúť priapizmus vzhľadom na jeho účinky inhibujúce alfa-adrenergické receptory.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisuje porucha schopnosti organizmu znížiť teplotu telesného jadra. Pri predpisovaní Risperidonu Orion pacientom, ktorí sa ocitnú v situáciách vedúcich k zvýšeniu teploty telesného jadra, napr. namáhavé cvičenie, pobyt vo veľkých horúčavách, súbežná liečba liekmi s anticholinergným účinkom alebo 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 maskovať prejavy a symptómy predávkovania určitými liekmi alebo stavov, ako je obštrukcia čriev, Reyov syndróm a nádor mozgu.

Porucha funkcie obličiek a pečene

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

Venózna tromboembólia

Pri užívaní antipsychotík boli hlásené prípady venóznej tromboembólie (VTE). Keďže sa u pacientov liečených antipsychotikami často objavujú získané rizikové faktory pre vznik VTE, pred a počas liečby Risperidonom Orion treba zistiť všetky možné rizikové faktory VTE a 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-adrenergným antagonistickým účinkom, vrátane risperidónu (pozri časť 4.8).

IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas a po operácii. Pred operáciou treba očnému chirurgovi informovať o užívaní liekov s alfa 1a-adrenergným antagonistickým účinkom v súčasnosti alebo v minulosti. Potenciálny prínos ukončenia liečby blokujúcej alfa 1 adrenergné receptory pred operáciou katarakty nie je stanovený a musí sa zvážiť s rizikom ukončenia antipsychotickej liečby.

Pediatrická populácia

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

V tejto populácii sa má starostlivo sledovať sedatívny účinok risperidónu z dôvodu možných následkov na schopnosť učiť sa. Zmena času podávania risperidónu môže zlepšiť vplyv sedácie na schopnosť detí a dospievajúcich udržať si pozornosť.

Risperidón sa dával do súvislosti so strednými prírastkami telesnej hmotnosti a body mass indexu (BMI). Odporúča sa východiskovú telesnú hmotnosť zmerať pred liečbou a telesnú hmotnosť pravidelne monitorovať. Zmeny výšky v dlhodobých nezaslepených rozšírených štúdiách boli v rámci očakávaných, veku príslušných noriem. Vplyv dlhotrvajúcej liečby risperidónom na sexuálne dospievanie a výšku sa dostatočne neskúmali.

Vzhľadom na potenciálne účinky dlhodobej hyperprolaktinémie na rast a sexuálne dospievanie u detí a dospievajúcich sa má zvážiť pravidelné klinické zhodnotenie endokrinologického stavu, vrátane stanovenia výšky, telesnej hmotnosti, sexuálnej zrelosti, sledovania menštruácie a iných účinkov potenciálne súvisiacich s prolaktínom.

Výsledky z malej observačnej štúdie po uvedení lieku na trh ukázali, že jedinci vo veku medzi 8 – 16 rokov, ktorí užívali risperidón, boli v priemere približne o 3,0 až 4,8 cm vyšší než tí, ktorí užívali inú atypickú antipsychotickú liečbu. Táto štúdia nebola dostatočná na stanovenie toho, či mala expozícia risperidónu nejaký vplyv na konečnú telesnú výšku v dospelosti, alebo či bol výsledok spôsobený priamym účinkom risperidónu na rast kostí, alebo účinkom základného ochorenia na rast kostí alebo dôsledkom efektívnejšej kontroly základného ochorenia s následným vzostupom lineárneho rastu.

Počas liečby risperidónom sa majú vykonávať aj pravidelné vyšetrenia extrapyramídových symptómov a iných pohybových porúch.

Osobitné odporúčania o dávkovaní u detí a dospievajúcich sú uvedené v časti 4.2.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje kyselinu benzoovú (E210). Zvýšenie bilirubinémie po vytesnení bilirubínu z albumínu môže zhoršiť neonatálnu žltacku a to môže spôsobiť kernicterus (nekonjugované usadeniny bilirubínu v mozgovom tkanive).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s farmakodynamikou

Liečivá, ktoré predlžujú QT interval

Tak ako pri ostatných antipsychotikách, opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní risperidónu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká (napr. chinidín, dyzopyramid, 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 s liekmi, ktoré vyvolávajú

elektrolytovú nerovnováhu (hypokalémiu, hypomagnezémiu), 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 pôsobiacimi 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, pre každú liečbu sa má predpísať najnižšia účinná dávka.

Liečivá s hypotenzným účinkom

Pri súbežnom užívaní risperidónu a antihypertenzívnej liečby sa v postmarketingovom sledovaní pozorovala klinicky významná hypotenzia.

Psychostimulancia

Kombinované užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidátu) s risperidónom môže viesť k extrapyramídovým symptómom po zmene liečby jedným alebo oboma liečivami (pozri časť 4.4).

Paliperidón

Súbežné podávanie perorálneho risperidónu s paliperidónom sa neodporúča, pretože paliperidón je účinným metabolitom risperidónu a kombinácia ich oboch môže viesť ku zvýšenej expozícii antipsychotickej frakcie.

Interakcie súvisiace s farmakokinetikou

Potrava neovplyvňuje absorpciu risperidónu.

Risperidón sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2D6 a v menšom rozsahu prostredníctvom CYP3A4. Risperidón aj jeho aktívny metabolit 9-hydroxy-risperidón, sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp). Látky, ktoré ovplyvňujú aktivitu CYP2D6, alebo látky silno 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 je chinidín, môžu ovplyvniť plazmatické koncentrácie risperidónu podobným spôsobom. Po začatí alebo ukončení súbežnej liečby 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 itrakonazolom alebo 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 karbamazepínom alebo iným silným induktorom CYP3A4 a/alebo P-gp, má lekár dávkovanie risperidónu prehodnotiť. Induktory CYP3A4 účinkujú spôsobom závislým od času a môže trvať

minimálne 2 týždne po začatí užívania 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 s dospelými. Význam výsledkov týchto štúdií pre pediatrických pacientov nie je známy.

Súbežné užívanie psychostimulancií (napr. metylfenidát) a risperidónu u detí a dospievajúcich 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:

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, znižoval plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie.

Anticholinesterázy:

- Donepezil a galantamín, oba substráty CYP2D6 a CYP3A4, nepreukazujú klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku risperidónu a na aktívnu antipsychotickú frakciu.

Antiepileptiká:

- Karbamazepín, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp, znižuje plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie risperidónu. Obdobné účinky sa pozorovali napr. s fenytoínom a fenobarbitalom, ktoré tiež indukujú CYP 3A4 pečeňové enzýmy ako aj P-glykoproteín.
- Topiramát, stredne silno znižuje biologickú dostupnosť risperidónu, ale nie aktívnej antipsychotickej frakcie. Z toho dôvodu je málo pravdepodobné, že bude 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 aktívnej antipsychotickej frakcie.

Antivirotiká:

- Proteázové inhibítory: údaje z oficiálnych štúdií nie sú k dispozícii; 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 plazmatické koncentrácie risperidónu, nie však koncentrácie účinnej antipsychotickej frakcie.

Blokátory kalciového kanála:

- Verapamil, stredne silný inhibítor CYP3A4 a 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, no 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.

Digitalisové 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 pozorovali sa iné typy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Novorodenci vystavení účinku antipsychotík (vrátane Risperidonu Orion) počas tretieho trimestra gravidity matky sú vystavení riziku nežiaducich reakcií, ktoré zahŕňajú extrapyramídové symptómy a/alebo syndróm vysadenia, ktoré sa po pôrode môžu líšiť v závažnosti a dĺžke trvania. Hlásila sa agitácia, hypertónia, hypotónia, tras, somnolencia, respiračné zlyhanie alebo porucha kŕmenia. Novorodenci sa preto majú starostlivo sledovať. Risperidon Orion 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 liečivá, ktoré antagonizujú dopamínové D2 receptory, aj risperidón zvyšuje hladinu prolaktínu. Hyperprolaktinémia môže potlačiť hypotalamický GnRH, čo má za následok znížené vylučovanie 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

Risperidon Orion 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 odporúča, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ nie je známa ich individuálna vnímavosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie (incidencia $\geq 10\%$) sú: parkinsonizmus, útlm/somnolencia, bolesť hlavy a insomniá.

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

Nasledujú všetky nežiaduce liekové reakcie, ktoré sa hlásili v klinických skúšaníach a v sledovaní po uvedení risperidónu na trh podľa kategórie frekvencie odhadnutej z klinických skúšaní s risperidónom. Používajú sa nasledovné výrazy a frekvencie: 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 $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) 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
Infekcie a nákazy		pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída,	infekcia dýchacej sústavy, cystitída, infekcia oka, tonzilitída, onychomykóza,	infekcia		

		infekcia močových ciest, infekcia ucha, chrípka	celulitída, lokalizovaná infekcia, vírusová infekcia, akarodermatitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému			neutropénia, pokles počtu bielych krviniek, trombocytopenia, anémia, znížený hematokrit, zvýšený počet eozinofilov	agranulocytóza ^c		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	anafylaktická reakcia ^c		
Poruchy endokrinného systému		hyperprolaktinémia ^a		neprimerané vylučovanie 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, znížená telesná hmotnosť, anorexia, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	intoxikácia vodou ^c , hypoglykémia, hyperinzulinémia ^c , zvýšená hladina triglyceridov v krvi	diabetická ketoacidóza	
Psychické poruchy	nespavosť ^d	porucha spánku, agitácia, depresia, úzkosť	mánia, stav zmätenosti, pokles libida, nervozita, nočné mory	katatonía, somnambulizmus, porucha stravovania spojená so spánkom, citová otupenosť, anorgazmia		
Poruchy nervového systému	útlm/somnolencia, parkinsonizmus ^d , bolesť hlavy	akatízia ^d , dystónia ^d , závrat, dyskinéza ^d , tremor	tardívna dyskinéza, cerebrovaskulárna ischémia, nereagovanie na stimuly, strata vedomia, znížená hladina vedomia, záchvat ^d , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, posturálne závraty, porucha pozornosti, dyzartria, dysgeúzia, hypoestézia, parestézia	neuroleptický malígny syndróm, cerebrovaskulárna porucha, diabetická kóma, titubácia hlavy		
Poruchy oka		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) ^c		
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinnitus, bolesť ucha			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	atriálna fibrilácia, atrioventrikulárny blok, porucha vedenia, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, bradykardia, abnormálny elektrokardiogram, palpitácie	sínusová arytmia		
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenenie	pľúcna embólia, venózna trombóza		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, epistaxa, nazálna kongescia	aspiračná pneumónia, pulmonárna kongescia, kongescia dýchacej sústavy, šelest, sipot, dysfónia, porucha dýchania	spánkový apnoický syndróm, hyperventilácia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		abdominálna bolesť, abdominálny diskomfort, vracanie, nauzea, zápcha, diarea, dyspepsia, sucho v ústach, bolesť zubov	inkontinencia stolice, fekalóm, gastroenteritída, dysfágia, flatulencia	pankreatitída, intestinálna obštrukcia, opuch jazyka, cheilitída	ileus	
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšené transaminázy, zvýšené gamaglutamyltransferázy, zvýšené pečenné enzýmy	žltacka		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, erytém	urtikária, pruritus, alopecia, hyperkeratóza, ekzém, suchá koža, sfarbenie kože, akné, seboroická dermatitída, poruchy kože, kožné lézie	erupcie na koži, lupiny	angioedém	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza ^c
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče, muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta, artralgia	zvýšená hladina kreatín fosfokinázy v krvi, abnormálne držanie tela, strnulosť kĺbov, opuch kĺbov, svalová slabosť, bolesť krku	rabdomyolýza		
Poruchy obličiek a močových ciest		inkontinencia moču	polakizúria, zadržiavanie moču, dyzúria			
Stavy v gravidite, v šestonedelí a neonatálnom období				novorodenecký syndróm z vysadenia ^c		

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektilná dysfunkcia, porucha ejakulácie, amenorea, porucha menštruácie ^d , gynekomastia, galaktorea, sexuálna porucha, bolesť prsníkov, nepríjemný pocit v prsníkoch, vaginálny výtok	priapizmus ^c , oneskorenie menštruácie, naliatie prsníkov, zväčšenie prsníkov, výtok z prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		edém ^d , pyrexia, bolesť na hrudi, asténia, únava, bolesť	edém tváre, triaška, zvýšená telesná teplota, poruchy chôdze, smäd, nepríjemný pocit na hrudi, malátnosť, celkový pocit nepohody, nepohodlie	hypotermia, znížená telesná teplota, periférny chlad, syndróm z vynechania lieku, indurácia ^c		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád	bolesť počas podávania			

^a Hyperprolaktinémia môže v niektorých prípadoch viesť ku gynekomastii, poruchám menštruácie, amenorei, anovulácii, galaktorei, poruchám fertility, poklesu libida, erektilnej dysfunkcii.

^b V placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa u 0,18 % pacientov liečených risperidónom hlásil diabetes mellitus v porovnaní s 0,11 % v skupine s placebom. Celková incidencia zo všetkých klinických skúšaní bola 0,43 % od všetkých jedincov liečených risperidónom.

^c Nepozorovalo sa v klinických skúšaní s risperidónom, no pozorovali sa v sledovaní po uvedení risperidónu na trh.

^d Môžu sa vyskytnúť extrapyramídové poruchy: **parkinsonizmus** (hypersekrecia slín, muskuloskeletálna strnulosť, parkinsonizmus, slintanie, rigidita (fenomén ozubeného kolesa), bradykinéza, hypokinéza, maskovitá tvár, svalová rigidita, akinéza, strnutie šije, svalová rigidita, parkinsonovská chôdza, a abnormálny glaberalný reflex, parkinsonický tremor v pokoji), **akátizia** (akátizia, 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, blefarospasmus, okulogýriu, paralýzu jazyka, kŕče tváre, laryngospasmus, myotóniu, opistotonus, orofaryngeálny spasmus, 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; **záchvaty** zahŕňajú záchvaty typu grand mal; **porucha menštruácie** zahŕňa: nepravidelnú menštruáciu, oligomenoreu; **edém** zahŕňa: generalizovaný edém, periférny edém, jamkový 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 sa pri použití paliperidónu zaznamenali nasledovné nežiaduce reakcie a ich výskyt možno očakávať pri Risperidone Orion.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: Syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie.

Skupinové účinky

Tak ako pri iných antipsychotikách, aj v súvislosti s risperidónom sa veľmi zriedkavo hlásili prípady predĺženia QT intervalu v sledovaní po uvedení lieku na trh. Ďalšie skupinové účinky na srdce hlásené pri antipsychotikách, ktoré predlžujú QT interval, zahŕňajú ventrikulárnu arytmiu, ventrikulárnu fibriláciu, ventrikulárnu tachykardiu, náhle úmrtie, zastavenie srdca a *Torsades de Pointes*.

Venózna tromboembólia

V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady venózne tromboembólie, vrátane prípadov

plúcnej embólie a hlbokej venóznej trombózy (frekvencia nie je známa).

Prírastok telesnej hmotnosti

Podiely dospelých pacientov so schizofréniou liečených risperidónom a placebom, ktorí splnili kritérium nárastu telesnej hmotnosti $\geq 7\%$, boli porovnané v spoločných 6- až 8-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách, v ktorých sa odhalila štatisticky významne vyššia incidencia nárastu hmotnosti pri risperidóne (18 %) v porovnaní s placebom (9 %). V spoločných placebom kontrolovaných 3-týždňových štúdiách s dospelými pacientmi s akútnou mániou bola incidencia nárastu hmotnosti $\geq 7\%$ v závere porovnateľná v skupine s risperidónom (2,5 %) a placebom (2,4 %) a bola mierne vyššia v aktívne kontrolovanej skupine (3,5 %).

V dlhodobých štúdiách u detí a dospievajúcich s poruchami správania a ďalšími disruptívnymi poruchami správania sa telesná hmotnosť po 12 mesačnej liečbe zvýšila v priemere o 7,3 kg. Predpokladaný nárast hmotnosti normálnych detí vo veku 5-12 rokov je 3 až 5 kg ročne. Dievčatá vo veku 12-16 rokov pribierajú 3 až 5 kg ročne, zatiaľ čo chlapi približne 5 kg ročne.

Ďalšie informácie o špeciálnych populáciách pacientov

Nežiaduce liekové reakcie, ktoré boli hlásené vo vyššej miere u starších pacientov s demenciou alebo u pediatrických pacientov ako u dospelých populácie sú opísané nižšie:

Starší pacienti s demenciou

U starších pacientov s demenciou boli v klinických štúdiách hlásené tieto nežiaduce liekové reakcie: prechodný ischemický atak (1,4 %) a cerebrálna príhoda (1,5 %). Okrem toho boli u starších pacientov s demenciou hlásené nasledujúce nežiaduce liekové reakcie s frekvenciou $\geq 5\%$ a s minimálne dvojnásobnou frekvenciou pozorovanou u iných 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.

Nasledovné nežiaduce reakcie na liek sa hlásili s frekvenciou $\geq 5\%$ u pediatrických pacientov (vo veku 5 až 17 rokov) a s minimálne dvojnásobnou frekvenciou pozorovanou v klinických štúdiách u dospelých: somnolencia/útlm, vyčerpanosť, bolesť hlavy, zvýšená chuť do jedla, vracanie, infekcia horných dýchacích ciest, upchatie nosa, bolesť brucha, závrat, kašeľ, pyrexia, tremor, hnačka a enuréza.

Účinok dlhodobej liečby risperidónom na sexuálne dospievanie a rast nie je 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

Vo všeobecnosti, hlásené prejavy a príznaky vyplývajú zo zvýraznenia známych farmakologických účinkov risperidónu. Tie zahŕňajú ospalosť a útlm, tachykardiu a hypotenziu a extrapyramídové symptómy. Pri predávkovaní bolo hlásené predĺženie QT intervalu a záchvaty. V súvislosti s kombinovaným predávkovaním risperidónom a paroxetínom bol hlásený *Torsades de Pointes*.

V prípade akútneho predávkovania je nutné zvážiť možné požitie viacerých liekov.

Liečba

Zaistiť a udržiavať priechodné dýchacie cesty a zabezpečiť prívod kyslíka a ventiláciu. Podanie aktívneho uhlia spolu s laxatívom sa má zväziť len v prípade, že bol liek užitý pred menej ako jednou hodinou. Okamžite sa má začať kardiovaskulárne monitorovanie, ktoré má zahŕňať nepretržité elektrokardiografické monitorovanie na zistenie možných arytmií.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum risperidónu. Preto sa majú zabezpečiť vhodné podporné opatrenia. Hypotenzia a obehový kolaps sa majú liečiť vhodnými opatreniami, ako je podanie intravenózných tekutín a/alebo sympatomimetík. V prípade závažných extrapyramídových symptómov sa má podať anticholinergikum. Starostlivý lekársky dohľad a monitorovanie má pokračovať 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 s jedinečnými vlastnosťami. Má vysokú afinitu k sérotonínovým 5-HT₂ a dopamínovým D₂ receptorom. Risperidón sa viaže aj na alfa₁-adrenergné receptory a s nižšou afinitou na H₁-histamínové a alfa₂-adrenergné receptory. Risperidón nevykazuje žiadnu afinitu k cholinergným receptorom. Aj keď je risperidón silný D₂ antagonista, čiže sa predpokladá, že zlepšuje pozitívne symptómy schizofrénie, spôsobuje menší útlm motorickej aktivity a menšiu indukciu katalepsie v porovnaní s klasickými antipsychotikami. Vyvážený centrálny sérotonínový a dopamínový antagonizmus môže znižovať riziko extrapyramídových vedľajších účinkov a rozširuje terapeutickú účinnosť aj na negatívne a afektívne symptómy schizofrénie.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnosť

Schizofrénia

Účinnosť 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-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdiu zahŕňajúcej 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, placebom kontrolovanej štúdiu zahŕňajúcej 4 fixné dávky risperidónu (2, 6, 10 a 16 mg/deň podávaných dvakrát denne), všetky štyri skupiny s risperidónom boli lepšie ako placebo na celkovom skóre škály pozitívneho a negatívneho syndrómu (PANSS). V 8-týždňovej štúdiu porovnávajúcej dávky, ktorá zahŕňala päť fixných dávok risperidónu (1, 4, 8, 12 a 16 mg/deň podávaných 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 štúdiu porovnávajúcej dávky, ktorá zahŕňala dve fixné dávky risperidónu (4 a 8 mg/deň podávaných jedenkrát denne), boli skupiny s oboma dávkami risperidónu lepšie ako placebo vo niekoľkých parametroch PANSS, vrátane celkového PANSS a parametra odpovede na liečbu (> 20 % zníženie celkového skóre PANSS). V dlhodobej štúdiu s dospelými ambulantnými pacientmi, ktorí predovšetkým spĺňali kritériá DSM-IV pre schizofréniu a ktorých stav na antipsychotickej liečbe bol klinicky stabilný minimálne 4 týždne, boli randomizovaní na risperidón 2 až 8 mg/deň alebo haloperidol počas 1 až 2 rokov pozorovania relapsov. U pacientov, ktorí užívali risperidón, bol čas do relapsu významne dlhší ako u pacientov, ktorí užívali haloperidol.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche

Účinnosť monoterapie risperidónom pri 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 mali bipolárnu poruchu I. V týchto troch

štúdiách sa preukázalo, že risperidón v dávke 1 až 6 mg/deň (dve štúdie s úvodnou dávkou 3 mg a jedna štúdia s úvodnou dávkou 2 mg) je výrazne lepší ako placebo vo vopred špecifikovanom primárnom koncovom ukazovateli, t.j. zmena z východiskového na celkové skóre YMRS (Young Mania Rating Scale) v 3. týždni. Výsledky sekundárnej účinnosti boli zvyčajne v súlade s primárnym výsledkom. Percento pacientov s poklesom celkového skóre YMRS o ≥ 50 % oproti východiskovej hodnote bolo po troch týždňoch výrazne vyššie pri risperidóne ako pri placebe. Jedna z troch 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 východiskovej hodnote v celkovej YMRS preukázala nepretržité zlepšovanie a v 12. týždni bola porovnateľná medzi risperidónom a haloperidolom.

Účinnosť risperidónu, ako prídavnej liečby k stabilizátorom nálady v liečbe akútnej mánie, bola dokázaná v jednej z dvoch 3-týždňových, dvojito zaslepených štúdií 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 (úvodná dávka 2 mg/deň), ako prídavná liečba k lítiu alebo valproátu, lepší ako samotné lítium alebo valproát vo vopred špecifikovanom primárnom koncovom ukazovateli, t.j. zmena celkového skóre YMRS oproti východiskovej hodnote v 3. týždni. V druhej 3-týždňovej štúdií nebol risperidón v dávke 1 až 6 mg/deň (úvodná dávka 2 mg/deň) kombinovaný s lítiom, valproátom alebo karbamazepínom lepší v znížení celkového skóre YMRS ako samotné lítium, valproát alebo karbamazepín. Možným vysvetlením zlyhania tejto štúdie bola indukcia risperidónu a klírens 9-hydroxy-risperidónu karbamazepínom, čo vedie 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 pri demencii

Účinnosť risperidónu v liečbe behaviorálnych a psychologických symptómoch demencie (BPSD), vrátane porúch správania, ako je agresivita, agitácia, psychóza, aktivita a afektívnych porúch, bola dokázaná v troch dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách s 1 150 staršími pacientmi so stredne závažnou až závažnou demenciou. Jedna štúdia sa uskutočnila s fixnými dávkami risperidónu 0,5, 1 a 2 mg/deň. Dve štúdie mali flexibilné dávky 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 následne 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 disruptívneho správania bola dokázaná v dvoch dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách s približne 240 pacientmi vo veku 5 až 12 rokov s diagnózou disruptívnych porúch správania (DBD) podľa DSM-IV a hraničnou inteligenčnou funkčnosťou alebo miernou alebo strednou mentálnou retardáciou/poruchou učenia. V dvoch štúdiách bol risperidón v dávke 0,02 až 0,06 mg/kg/deň výrazne lepší ako placebo vo vopred špecifikovanom koncovom ukazovateli, t.j. zmena oproti východiskovej hodnote v Škále problémov správania, súčasti N-CBRF (Nisonger-Child Behaviour Rating Form) v 6. týždni.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Risperidón sa metabolizuje na 9-hydroxy-risperidón, ktorý má podobnú farmakologickú aktivitu ako risperidón (pozri *Biotransformácia a Eliminácia*).

Absorpcia

Risperidón sa úplne absorbuje po perorálnom podaní, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú v priebehu 1 až 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 môže risperidón podávať s jedlom alebo nalačno. Rovnovážny stav risperidónu sa u väčšiny pacientov dosiahne v priebehu 1 dňa. Rovnovážny stav 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 alfa₁-kyslý glykoproteín. Väzba risperidónu na plazmatické proteíny je 90 %, u 9-hydroxy-risperidónu 77 %.

Biotransformácia a eliminácia

Risperidón sa metabolizuje prostredníctvom CYP 2D6 na 9-hydroxy-risperidón, ktorý má podobnú farmakologickú aktivitu ako risperidón. Risperidón a 9-hydroxy-risperidón tvoria aktívnu antipsychotickú frakciu. CYP 2D6 je predmetom genetického polymorfizmu. Silní metabolizéri CYP 2D6 rýchlo premieňajú risperidón na 9-hydroxy-risperidón, zatiaľ čo slabí metabolizéri CYP 2D6 ho premieňajú oveľa pomalšie. Hoci majú silní metabolizéri nižšie koncentrácie risperidónu a vyššie koncentrácie 9-hydroxy-risperidónu ako slabí metabolizéri, farmakokinetika kombinácie risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu (t.j. aktívnej antipsychotickej frakcie) po jednorazovej dávke a opakovaných dávkach je u silných a slabých metabolizérov CYP2D6 podobná.

Ďalšou metabolickou cestou risperidónu je N-dealkylácia. V *in vitro* štúdiách využívajúcich mikrozómy ľudskej pečene sa ukázalo, že risperidón v klinicky významnej koncentrácii v podstate neinhibuje metabolizmus liekov, ktoré sú metabolizované izoenzýmami cytochrómu P450, vrátane CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 a CYP 3A5. Týždeň po podaní sa 70 % dávky vylúči močom a 14 % stolicou. Podiel močom vylúčeného risperidónu a 9-hydroxy-risperidónu je 35-45 % 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 v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia úmerné dávke.

Starší pacienti, porucha funkcie pečene a obličiek

PK štúdia s jednorazovou dávkou perorálneho risperidónu preukázala v priemere o 43 % vyššie plazmatické koncentrácie aktívnej antipsychotickej frakcie, o 38 % dlhší polčas eliminácie a zníženie klírensu aktívnej antipsychotickej frakcie o 30 % u starších pacientov.

U dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol klírens aktívneho podielu ~48 % klírensu u mladých zdravých dospelých. U dospelých s ťažkou poruchou funkcie obličiek bol klírens aktívneho podielu ~31 % klírensu u mladých zdravých dospelých. Polčas 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 priemerná hodnota voľnej frakcie risperidónu v plazme narástla o 37,1 %.

Klírens po perorálnom podaní 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

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 nepotvrdil žiadny zreteľný vplyv pohlavia, rasy alebo fajčenia na farmakokinetiku risperidónu alebo aktívnu antipsychotickú frakciu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách (sub)chronickej toxicity, v ktorých sa dávkovanie začalo u pohlavne nezrelých potkanov a psov, boli v závislosti od dávky prítomné účinky na samčie a samicie pohlavné ústroje a mliečne žľazy. Tieto účinky súviseli so zvýšenou hladinou prolaktínu spôsobenou blokadou dopamínového D₂-receptoru risperidónom. Okrem toho, štúdie na tkanivových kultúrach naznačujú, že rast buniek v ľudských tumoroch prsníka môže byť stimulovaný prolaktínom. U potkanov a králikov nebol risperidón teratogénny. V reprodukčných štúdiách s risperidónom u 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. Podanie iných antagonistov dopamínu ťarchavým samiciam zvierat vyvolalo negatívne účinky na učenie a motorický vývoj mláďat.

V štúdiu toxicity na mladých potkanoch sa pozorovala zvýšená úmrtnosť mláďat a oneskorený telesný vývin. V 40 týždňov trvajúcej štúdiu s mladými psami sa oneskorilo sexuálne dozrievanie. Na základe AUC nebol u dospievajúcich psov ovplyvnený rast dlhých kostí pri 3,6-násobku maximálnej expozície u ľudí (1,5 mg/deň); zatiaľ čo u dospievajúcich ľudí sa pri 15-násobku maximálnej expozície pozorovali účinky na dlhé kosti a sexuálne dozrievanie.

V sérii testov nebol risperidón genotoxický. 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 zvierat). Tieto nádory môžu súvisieť s dlhodobým antagonizmom dopamínových D₂-receptorov a hyperprolaktinemiou. Význam týchto poznatkov o nádoroch u hlodavcov 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 u pacientov súviselo s teoreticky zvýšeným rizikom *Torsades de pointes*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina vínna (E 334)
kyselina benzoová (E 210)
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Risperidon Orion perorálny roztok sa nesmie miešať s inými nápojmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6 „Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom“.

6.3 Čas použiteľnosti

Uzatvorená fľaša: 3 roky
Po prvom otvorení fľaše: 4 mesiace

Po zmiešaní s minerálnou vodou, pomarančovým džúsom alebo čiernou kávou je liek stabilný počas 4 hodín, odporúča sa však užiť Risperidon Orion perorálny roztok okamžite po zmiešaní týmto spôsobom, aby sa zabránilo riziku neúmyselného požitia.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z jantárovo-žltého skla (typu III) s poistným a detským bezpečnostným uzáverom (PP/LDPE) a dávkovacia pipeta (polystyrén/LDPE).

Veľkosti fliaš: 30 ml, 60 ml, 100 ml a 120 ml. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, môže sa Risperidon Orion perorálny roztok rozmiešať s minerálnou vodou, pomarančovým džúsom alebo čiernou kávou. Po zmiešaní týmto spôsobom sa odporúča užiť liek okamžite, aby sa zabránilo riziku neúmyselného požitia.

Každé balenie lieku Risperidon Orion perorálny roztok obsahuje špeciálnu dávkovaciu pipetu.

Návod na použitie dávkovacej pipety na Risperidon Orion perorálny roztok:

1. Stlačením uzáveru smerom dole a otáčaním proti smeru hodinových ručičiek uvoľníte a oddelíte poistný a bezpečnostný uzáver z fľaše.
2. Fľašu položte na rovnú plochu.
3. Vložte do fľaše dávkovaciu pipetu.
4. Spodný krúžok pipety pridržiavajte a zároveň ťahajte horný krúžok hore po značku, ktorá zodpovedá množstvu mililitrov alebo miligramov, ktoré potrebujete podať.
5. Pridržiavajte spodný krúžok a celú pipetu vyberte z fľaše.
6. Pipetu vyprázdňte tak, že tlačíte horný krúžok dole a zároveň držíte spodný krúžok.
7. Obsah pipety môžete vyprázdniť rovno do úst alebo do minerálnej vody, pomarančového džúsu alebo čiernej kávy.
8. Pipetu opláchnite vodou.
9. Fľašu znova uzavrite stlačením poistného a bezpečnostného uzáveru smerom dole a otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým nebude pevne uzatvorená.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

68/0229/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. mája 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU
03/2024