

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Averidon[®], 2 mg, film tablete
INN: risperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2 mg risperidona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; boja Sunset Yellow 85 (E 110)

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Okrugle, bikonveksne, svetlonarandžaste film tablete, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje tablete kako bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Risperidon je indikovano u terapiji shizofrenije.

Risperidon je indikovano u terapiji umerenih do teških maničnih epizoda povezanih sa bipolarnim poremećajem.

Risperidon je indikovano kao kratkotrajna terapija (do 6 nedelja) perzistentne agresije kod pacijenata sa umerenom do teškom Alchajmerovom demencijom koja ne reaguje na ne-farmakološki pristup i kada postoji rizik za samopovređivanje ili povređivanje drugih.

Risperidon je indikovano za kratkotrajnu simptomatsku terapiju (do 6 nedelja) perzistentne agresije i poremećaja ponašanja kod dece starije od 5 godina i adolescenata sa intelektualnim sposobnostima ispod prosečnih ili mentalnom retardacijom dijagnostifikovanom prema DSM-IV kriterijumima, kod kojih ozbilnost agresije ili drugih poremećaja ponašanja zahteva farmakološku terapiju. Farmakološka terapija treba da bude deo kompleksnijeg programa lečenja, koji uključuje i psihosocijalnu i edukacionu intervenciju. Preporučuje se da risperidon propisuje lekar specijalista, dečiji neurolog ili dečiji psihijatar koji je edukovan za primenu terapije poremećaja ponašanja kod dece i adolescenata.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Shizofrenija

Odrasli

Lek Averidon[®] film tablete se može primenjivati jednom ili dva puta dnevno.

Terapiju treba započeti dozom od 2 mg/dan risperidona. Doza se može povećati drugog dana na 4 mg. Nakon toga, doza može ostati nepromenjena ili se dalje prilagođava po potrebi individualno za svakog pacijenta. Uobičajena optimalna dnevna doza za većinu pacijenata je između 4 i 6 mg. Kod nekih pacijenata može biti potrebna sporija titracija doze, odnosno primena manje početne i doze kao i manje doze održavnaja.

Doze iznad 10 mg dnevno generalno nisu pokazale veću efikasnost od manjih doza, a mogu izazvati povećanu incidence ekstrapiramidalnih simptoma. Bezbednost primene doza većih od 16 mg/dan nije ispitana, tako da se njihova primena ne preporučuje.

Stariji pacijenti

Preporučuje se početna doza od 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza se može individualno prilagođavati pacijentu i povećavati u koracima od 0,5 mg dva puta dnevno do doze od 1 do 2 mg dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Primena risperidona se ne preporučuje kod dece i adolescenata sa shizofrenijom, mlađih od 18 godina, usled nedostatka podataka o efikasnosti primene leka.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

Odrasli

Lek Averidon treba uzimati jednom dnevno, sa početnom dozom od 2 mg risperidona. Ukoliko je indikovano, dozu treba prilagođavati povećanjem za 1mg dnevno, u vremenskim intervalima koji nisu kraći od 24 sata. Lek Averidon se može primeniti u fleksibilnom doznom opsegu od 1 do 6 mg/dnevno u cilju optimizacije stepena efikasnosti i tolerancije za svakog pojedinačnog pacijenta. Primena dnevne doze iznad 6mg risperidona nije ispitana kod pacijenata sa maničnim epizodama.

Kao i u slučaju drugih simptomatskih terapija, kontinuirana upotreba risperidona mora se pažljivo pratiti, evaluirati i prilagođavati tokom lečenja.

Stariji pacijenti

Preporučena početna doza je 0,5 mg dva puta dnevno. Ova doza se može individualno prilagođavati pacijentu i povećavati u koracima od 0,5 mg dva puta dnevno do konačne doze 1 do 2 mg dva puta na dan. S obzirom na to da je kliničko iskustvo ograničeno kod starijih pacijenata, potreban je oprez.

Pedijatrijska populacija

Upotreba risperidona se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina sa bipolarnim afektivnim poremećajem, usled nedostatka podataka o efikasnosti.

Perzistentna agresija kod pacijenata sa umerenom do teškom demencijom Alzheimerovog tipa

Preporučena početna doza je 0,25mg dva puta dnevno. Ukoliko je neophodno, ova doza se može prilagoditi na individualnom nivou prema potrebi pacijenta povećanjem od 0,25 mg dva puta dnevno, ne češće od svakog drugog dana. Optimalna doza, kod većine pacijenata iznosi 0,5 mg dva puta dnevno. Ipak, kod određenog broja pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze do 1 mg dva puta dnevno.

Risperidon ne treba uzimati duže od 6 nedelja kod pacijenata sa perzistentnom agresijom u demenciji Alzheimerovog tipa. U toku terapije, pacijente treba često i redovno pregledati uz razmatranje potrebe za nastavljanjem terapije.

Poremećaj ponašanja

Deca i adolescenti uzrasta od 5 do 18 godina starosti

Kod dece čija telesna masa iznosi > 50 kg preporučena početna doza je 0,5 mg jednom dnevno.

Ukoliko je neophodno, ova doza se može prilagoditi na individualnom nivou prema potrebi pacijenta povećanjem u koracima od 0,5 mg jednom dnevno, ne češće od svakog drugog dana. Optimalna doza za većinu pacijenata je 1 mg dnevno.

Međutim, kod nekih pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze od 0,5 mg dnevno, dok je kod drugih neophodno primeniti doze od 1,5 mg dnevno.

Kod pacijenata, čija je telesna masa < 50 kg, preporučena početna doza je 0,25 mg jednom dnevno. Ukoliko je neophodno, ova doza se može prilagoditi prema potrebi pacijenta povećanjem od 0,25 mg jednom dnevno, ne češće od svakog drugog dana. Optimalna doza, kod većine pacijenata je 0,5 mg jednom dnevno. Međutim, kod nekih pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze od 0,25 mg jednom dnevno, dok je kod drugih neophodno primeniti doze od 0,75 mg jednom dnevno.

Kao i u slučaju drugih simptomatskih terapija, kontinuirana upotreba risperidona mora se proceniti i razmotriti u više navrata u daljem toku terapije.

Upotreba risperidona kod dece mlađe od 5 godina sa ovim poremećajem se ne preporučuje, zbog nedovoljno podataka o upotrebi leka u ovoj populaciji.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Kod pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega sposobnost eliminacije aktivne antipsihotičke frakcije je smanjena u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre dolazi do povećanja koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi.

Bez obzira na indikacije, početna doza i naredne doze moraju se prepoloviti, a titracija doze treba da bude sporija kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre.

Risperidon kod ovih grupa pacijenata, treba primenjivati sa oprezom.

Način primene

Risperidon je namenjen za oralnu upotrebu. Hrana ne utiče na resorpciju risperidona.

U slučajevima gde je potrebno primeniti doze manje od 2 mg, treba koristiti druge odgovarajuće tablete koje su dostupne na tržištu i koje sadrže risperidon u manjim dozama.

Prilikom prekida terapije, preporučuje se postepeno ukidanje leka. Akutni apstinencijalni simptomi, uključujući muku, povraćanje, znojenje i nesanicu, retko su zabeleženi nakon naglog prestanka primene velikih doza antipsihotičkih lekova (videti odeljak 4.8). Može doći do ponovne pojave psihotičnih simptoma, a prijavljene su i pojave nevoljnih pokreta (kao što su akatizija, distonija i diskinezija).

Promena/prelazak sa jednog antipsihotika na drugi

Ukoliko je medicinski opravdano, preporučuje se postepeni prekid prethodne terapije kada se uvodi terapija lekom Averidon. Takođe, ako je to medicinski opravdano, pri prelasku sa lečenja antipsihoticima u obliku depo-preparata, uvođenje terapije lekom Averidon treba izvršiti u vreme sledeće planirane injekcije, prema shemi doziranja.

Periodično je potrebno razmotriti potrebu za nastavljanjem upotrebe postojeće terapije antiparkinsonicima.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Stariji pacijenti sa demencijom

Povećana smrtnost kod starijih pacijenata sa demencijom

Meta-analizom 17 placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima su ispitivani atipični antipsihotici, uključujući i risperidon kod starijih pacijenata sa demencijom lečenih antipsihotičnim lekovima zabeležena je povećana smrtnost u poređenju sa placebo. U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa oralnom upotrebom risperidona u pomenutoj populaciji, incidenca mortaliteta kod pacijenata lečenih lekom risperidonom bila je 4%, u odnosu na 3,1% koliko je ona iznosila kod pacijenata koji su primali placebo. Stepenn verovatnoće (sa intervalom pouzdanosti od 95%) iznosio je 1,21 (0,7;2,1). Prosečna starost (raspon) pacijenata koji su preminuli iznosila je 86 godina (raspon starosti od 67 do 100 godina). Podaci dobijeni iz dve velike opservacione studije su pokazali da su stariji pacijenti sa demencijom koji su lečeni konvencionalnim antipsihoticima takođe bili izloženi blago povećanom riziku od smrtnog ishoda u poređenju sa onim pacijentima koji ih nisu bili lečeni ovim lekovima. Ne postoji dovoljno podataka koji bi dali tačnu procenu veličine rizika a uzrok povećanog rizika nije poznat. Takođe nije razjašnjeno u kom stepenu se ovi nalazi iz opservacionih studija o povećanim smrtnim ishodima mogu pripisati delovanju antipsihotika, a koliko pojedinim karakteristikama samih pacijenata.

Istovremena upotreba sa furosemidom

U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima oralno primenjenog risperidona kod starijih pacijenata sa demencijom, primećena je veća incidenca mortaliteta kod pacijenata istovremeno lečenih furosemidom i risperidonom (7,3%; prosečna starost 89 godina, u rasponu od 75-97 godina) u poređenju sa grupom pacijenata lečenih samo risperidonom (3,1%; prosečna starost 84 godine, u rasponu od 70-96 godina) ili samo furosemidom (4,1%; prosečna starost 80 godina, u rasponu od 67-90 godina). Povećana incidenca smrtnih ishoda kod pacijenata lečenih istovremeno i risperidonom i furosemidom je primećena u dva od četiri završena klinička ispitivanja. Istovremena upotreba risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazidnih diuretika primenjenih u malim dozama) nije povezana sa sličnim rezultatima.

Patofiziološki mehanizam ove interakcije nije utvrđen, a takođe ni pouzdan uzročnik smrti. Ipak, treba biti oprezan i razmotriti odnos rizika i koristi ove kombinacije lekova ili istovremene primene sa drugim jakim diureticima, pre donošenja odluke započinjanja terapije. Povećanje smrtnosti kod pacijenata koji su lečeni drugim diureticima u kombinaciji sa risperidonom nije zabeleženo. Nezavisno od vrste terapije, dehidracija je bila opšti faktor rizika za smrtni ishod i zato je treba pažljivo izbegavati kod starijih pacijenata sa demencijom.

Cerebrovaskularni neželjeni događaji (engl. *cerebrovascular adverse events*, CVAE)

U randomiziranim placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod starijih pacijenata sa demencijom zapažen je približno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih događaja kod primene nekih atipičnih antipsihotika. Prikupljeni podaci iz šest objedinjenih placebo kontrolisanih studija kod starijih pacijenata (preko 65 godina starosti) sa demencijom lečenih risperidonom ukazuju da se cerebrovaskularni neželjeni događaji (ozbiljni, umereni, mešoviti) javljaju kod 3,3% (33/1009)

pacijenata koji su uzimali risperidon i 1,2 % (8/712) pacijenata koji su primali placebo. Stepenn verovatnoće (sa intervalom pouzdanosti od 95%) iznosio je 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećan rizik za nastanak cerebrovaskularnih neželjenih događaja kod primene drugih antipsihotičnih lekova niti kod druge populacije pacijenata. Risperidon treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata sa faktorima rizika od moždanog udara.

Rizik za nastanak cerebrovaskularnih neželjenih događaja je bio značajno veći kod pacijenata sa kombinovanim ili vaskularnim tipom demencije u odnosu na demenciju Alzheimerovog tipa. Zbog toga risperidon ne treba propisivati pacijentima sa drugim tipovima demencije, osim kod pacijenata sa Alzheimerovim tipom demencije.

Lekar treba pažljivo da proceni odnos koristi i rizika kod starijih pacijenata sa demencijom pre

propisivanja risperidona, uzimajući u obzir druge faktore rizika za nastanak cerebrovaskularnog insulta kod svakog pacijenta pojedinačno. Pacijenti/negovatelji treba odmah da prijave znake i simptome potencijalnih cerebrovaskularnih neželjenih događaja kao što su iznenadna slabost, utrnulost lica, ruku ili nogu, probleme sa govorom ili vidom. Bez odlaganja treba razmotriti sve terapijske opcije, uključujući prekid terapije risperidonom.

Lek Averidon je indikovano za kratkotrajno lečenje perzistentne agresije kod pacijenata sa umerenom do teškom demencijom Alzheimerovog tipa koji ne reaguju na nefarmakološki pristup lečenju i kada postoji rizik od samopovređivanja ili povređivanja drugih.

Trenutno stanje pacijenata, kao i potrebu za nastavkom terapije ovim lekom treba redovno iznova procenjivati.

Ortostatska hipotenzija

Kako risperidon deluje i kao blokator alfa-adrenergickih receptora, može doći do (ortostatske) hipotenzije, naročito u početnoj fazi titriranja doze. Tokom istovremene upotrebe risperidona i antihipertenzivne terapije tokom postmarketinškog perioda primećena je klinički značajna hipotenzija. Risperidon treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem (npr, srčana insuficijencija, infarkt miokarda, poremećaji sprovođenja električnog impulsa srca, dehidratacija, hipovolemija ili cerebrovaskularno oboljenje) a dozu kao što je preporučeno, treba postepeno titrirati kako je i preporučeno (videti odeljak 4.2). Ukoliko se javi hipotenzija treba razmotriti mogućnost smanjenja propisane doze.

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Neželjeni efekti kao što su leukopenija, neutropenija i agranulocitoza prijavljeni su sa antipsihotičnim agensima, uključujući lek Averidon. Tokom postmarketinškog praćenja veoma retko su zabeleženi slučajevi agranulocitoze ($<1 / 10000$ pacijenata).

Pacijente sa klinički značajnim smanjenjem broja belih krvnih zrnaca (engl. *white blood cell* WBC) ili lekom izazvane leukopenije/neutropenije treba pažljivo pratiti tokom prvih nekoliko meseci terapije. Nakon pojave prvih znakova klinički značajnog smanjenja broja belih krvnih ćelija leukocita, ukoliko se uključe ostali uzročni faktori treba razmotriti prekid terapije risperidonom.

Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave groznice (povišene telesne temperature) ili drugih simptoma/znakova infekcije, kada treba pristupiti lečenju odmah, bez odlaganja. Kod pacijenti sa teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila $<1 \times 10^9/L$), treba obustaviti primenu leka Averidon i do oporavka pratiti vrednosti broja leukocita.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidalni simptomi (TD/EPS)

Lekovi koji blokiraju dopaminske receptore mogu izazvati tardivnu diskineziju koja se karakteriše ritmičkim nevoljnim pokretima, najčešće jezika i/ili lica. Pokazano je da pojava ekstrapiramidalnih simptoma predstavlja faktor rizika za nastanak tardivne diskinezije. Ako se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti potpuni prekid terapije svim antipsihoticima.

Oprez je neophodan kod pacijenata koji istovremeno primaju i psihostimulanse (npr. metilfenidat) i risperidon, pošto se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti pri prilagođavanju jednog ili oba leka. Preporučuje se postepeno obustavljanje terapije stimulansima (videti odeljak 4.5)

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Poznato je da upotreba antipsihotika može dovesti do pojave neuroleptičkog malignog sindroma, koji se karakteriše hipertermijom, rigiditetom mišića, autonomnom nestabilnošću, poremećajem svesti i povećanim koncentracijama kreatinin fosfokinaze u serumu. Kao dodatni znaci mogu se javiti

mioglobinurija (rabdomioliza) i akutna bubrežna insuficijencija. U tom slučaju treba prekinuti lečenje svim antipsihoticima, uključujući i risperidon.

Parkinsonova bolest i demencija sa prisustvom Levijevih telašaca (engl. *dementia with Lewy bodies* DLB)

Prilikom propisivanja antipsihotika pacijentima sa Parkinsonovom bolešću ili sa Levijevim telašcima uključujući i risperidon, lekari treba da procene odnos rizika i koristi. Parkinsonova bolest se može pogorsati primenom risperidona. Kod obe grupe pacijenata može biti povećan rizik od nastanka neuroleptičkog malignog sindroma, kao i od nastanka povećane osetljivosti na antipsihotičke lekove; ovi pacijenti su bili isključeni iz dodatnih kliničkih studija. Povećana osetljivost na antipsihotike se manifestuje stanjem konfuzije, umerenim do jakim smanjenjem pažnje sa smanjenim osećajem bola, posturalnom nestabilnošću sa čestim padovima, kao i ekstrapiramidalnim simptomima.

Hiperglikemija i *diabetes mellitus*

Hiperglikemija, *diabetes mellitus* ili pogoršanje postojećeg dijabetesa su bili prijavljeni u toku lečenja risperidonom. U nekim slučajevima, je bilo prijavljeno prethodno povećanje telesne mase što može predstavljati predisponirajući faktor za nastanak dijabetesa. Dijabetes udružen sa ketoacidozom je bio prijavljen veoma retko, a udružen sa dijabetičnom komom retko. Savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa usvojenim vodičima za primenu antipsihotika. Kod pacijenata koji su na terapiji sa bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući i risperidon, treba pratiti pojavu simptoma i znakova hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a kod pacijenata sa *dijabetes mellitus-om* treba redovno pratiti vrednosti glukoze u krvi kao i opšte stanje.

Povećanje telesne mase

Značajno povećanje telesne mase je bilo prijavljeno tokom upotrebe risperidona. Telesnu masu pacijenta, potrebno je redovno pratiti.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je često neželjeno dejstvo koje nastaje tokom terapije risperidonom. Preporučuje se praćenje koncentracije prolaktina kod pacijenata sa mogućim prolaktin-povezanim neželjenim dejstvima (npr. ginekomastija, menstrualni poremećaji, anovulacija, poremećaji fertiliteta, smanjen libido, erektilna disfunkcija, i galaktoreja).

Ispitivanja na kulturama tkiva ukazuju na to da rast ćelija tumora dojke kod ljudi može biti stimulisan prolaktinom. Iako do sada nije dokazana jasna povezanost sa primenom antipsihotika u kliničkim i epidemiološkim studijama, preporučuje se oprez kod pacijenata sa prethodno postojećom hiperprolaktinemijom i kod pacijenata sa prolaktin zavisnim tumorima.

Produženje QT interval

Veoma retko je bilo zabeleženo produženje QT intervala tokom postmarketinškog perioda. Kao i kod drugih antipsihotika, risperidon treba propisivati sa oprezom kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem, porodičnom anamnezom produženja QT intervala, bradikardijom ili elektrolitnim disbalansom (hipokalemija, hipomagnezemija), jer se može povećati rizik od nastanka aritmogenih efekata, kao i kod istovremene upotrebe risperidona sa lekovima za koje se zna da utiču na produženje QT intervala.

Epileptični napadi-konvulzije

Preporučuje se oprez kada se lek primenjuje kod pacijenata kod kojih se javljaju konvulzije ili druga stanja koja smanjuju prag za nastanak konvulzija.

Prijapizam

Prijapizam se može javiti tokom terapije risperidonom, zbog efekta blokade alfa-adrenergičkih receptora.

Regulacija telesne temperature

Poznato je da antipsihotici mogu da poremete sposobnost organizma da smanji telesnu temperaturu. Treba obratiti posebnu pažnju prilikom propisivanja risperidona onim pacijentima kod kojih se mogu javiti stanja koja mogu doprineti povećanju telesne temperature, npr. naporno fizičko vežbanje, izloženost ekstremnim temperaturama, primena istovremene terapije lekovima sa antiholinergičkim dejstvom ili pacijentima kod kojih može doći do teške dehidracije.

Antiemetski efekat

U pretkliničkim studijama je uočen antiemetički efekat risperidona. Ovaj efekat kod ljudi može da maskira simptome i znake predoziranja nekim lekovima ili oboljenja kao što su intestinalna opstrukcija, Rey-ov sindrom ili tumor mozga.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega imaju smanjenu sposobnost da eliminišu aktivnu antipsihotičnu frakciju risperidona u odnosu na odrasle osobe sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre dolazi do povećanja koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi (videti odeljak 4.2).

Venska tromboembolija

Prijavljivani su slučajevi venske tromboembolije (VTE) pri upotrebi antipsihotičnih lekova. Pošto su kod pacijenata koji se leče antipsihoticima često prisutni stečeni faktori rizika za VTE, svi mogući faktori rizika za VTE treba da budu identifikovani pre i tokom terapije risperidonom i preduzete sve preventivne mere.

Intraoperativni floppy iris sindrom (IFIS)

Intraoperativni floppy iris sindrom (engl. Intraoperative Floppy Iris Syndrome IFIS), uočen je tokom operacije katarakte kod pacijenata koji su lečeni lekovima sa alfa₁- antagonističnim antagonističkim dejstvom, uključujući i risperidon (videti odeljak 4.8).

IFIS može povećati rizik od komplikacija na oku, tokom i nakon operativnog zahvata. Pre operativnog zahvata, hirurđ oftalmolog mora unapred da bude upoznat sa statusom trenutnog ili prethodno uzetih lekova koji imaju uticaj na alfa₁-adrenergičke receptore. Potencijalna korist od prekida primene leka(ova) koji blokiraju alfa₁-adrenergičke receptore pre operacije katarakte nije ustanovljena i mora biti procenjena u odnosu na rizik od prekida antipsihotične medikamentozne terapije.

Pedijatrijska populacija

Pre propisivanja risperidona detetu ili adolescentu sa poremećajem ponašanja potrebno je u potpunosti proceniti fizičke i socijalne razloge agresivnog ponašanja kao što su bol i neodgovarajući zahtevi životne sredine.

Sedativni efekat risperidone kod ove populacije pacijenata je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih posledica na sposobnost učenja. Promena vremena primene risperidona može poboljšati uticaj sedacije na sposobnost održavanja pažnje, odnosno koncentracije tokom praćenja nastave.

Upotreba risperidona je povezana sa povećanjem telesne mase i indeksa telesne mase (BMI). Preporučuje se merenje telesne mase pre započinjanja i redovna kontrola tokom primene terapije. Promene u visini ispitanika tokom dugoročnih kliničkih ispitivanja otvorenog tipa bila je u okviru očekivanih vrednosti u skladu sa starosnom grupom. Efekti dugotrajne primene risperidona na polno sazrevanje i visinu pacijenata nisu bili adekvatno ispitivani.

Zbog potencijalnog delovanja produžene hiperprolaktinemije na rast i polno sazrevanje dece i adolescenata potrebno je redovno kliničko praćenje endokrinog statusa ovih pacijenata, uključujući merenje visine, telesne mase, polnog sazrevanja, praćenje funkcije menstrualnog ciklusa i drugih potencijalnih efekata povezanih sa prolaktinom.

Rezultati malog postmarketinškog istraživanja pokazali su da su osobe koje su izložene primeni risperidona u uzrastu od 8 do 16 godina bile u prosjeku približno 3,0 do 4,8 cm viši u odnosu na pacijente koji su dobijali druge atipične antipsihotične lekove. Ova studija nije bila adekvatna da bi se definisalo da li izloženost risperidonu ima bilo kakav uticaj na konačnu visinu odraslih, ili su rezultati bili zbog direktnog uticaja risperidona ili zbog efekta osnovne bolesti na rast kostiju, ili su rezultat bolje kontrole osnovne bolesti što je dovelo do povećanja linearnog rasta.

Tokom terapije risperidonom potrebno je sprovođenje redovnih pregleda zbog moguće pojave ekstrapiramidalnih simptoma ili drugih poremećaja pokreta.

O ostalim specifičnim preporukama za doziranje kod dece i adolescenata videti odeljak 4.2.

Lek Averidon sadrži laktozu i azo boju

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju uzimati ovaj lek.

Lek Averidon takođe sadrži i azo boju sunset yellow (E 110) koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije povezane sa farmakodinamikom

Lekovi za koje se zna da produžavaju QT interval

Kao i sa drugim antipsihoticima, treba biti oprezan prilikom propisivanja risperidona sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval, npr. antiaritmici (npr. hinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amjodaron, sotalol), triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin), tetraciklični antidepresivi (tj. maprotilin), neki antihistaminici, drugi antipsihotici, neki antimalarici (npr. kinin i meflokin) kao i sa lekovima koji izazivaju disbalans elektrolita (hipokalemija, hipomagnezemija), bradikardiju ili onima koji inhibiraju hepatski metabolizam risperidona. Ovaj spisak je indikativan, ali ne i konačan.

Lekovi sa dejstvom na centralni nervni sistem i alkohol

Treba biti oprezan ako se risperidon propisuje u kombinaciji sa drugim lekovima koji izraženo deluju na centralni nervni sistem posebno sa alkoholom, opijatima, antihistaminicima i benzodiazepinima zbog povećanog rizika sedacije.

Levodopa i dopaminski agonisti

Risperidon može antagonizovati dejstva levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako se smatra da je istovremena upotreba ovih lekova neophodna, naročito u terminalnim stadijumima Parkinsonove bolesti, treba propisati najmanju efikasnu dozu svakog leka pojedinačno primenjenog.

Lekovi sa hipotenzivnim efektom

Tokom istovremene upotrebe risperidona i antihipertenzivne terapije primećena je klinički značajna hipotenzija u postmarketinškom periodu.

Psihostimulansi

Istovremena primena psihostimulanasa (npr. metilfenidata) sa risperidonom može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma prilikom promene jednog ili oba leka u terapiji (videti odeljak 4.4).

Paliperidon

Ne preporučuje se istovremena upotreba risperidona sa paliperidonom jer je paliperidon aktivni metabolit risperidona i ova kombinacija može dovesti do dodatne aditivne aktivne izloženosti sa antipsihotičnim efektom.

Farmakokinetičke interakcije

Hrana ne utiče na resorpciju risperidona.

Risperidon se uglavnom metaboliše preko CYP2D6, a u manjoj meri preko CYP3A4 citohroma. I risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksirisperidon su supstrati P-glikoproteina (P-gp). Supstance koje modifikuju aktivnost CYP2D6 ili supstance koje snažno inhibiraju ili indukuju aktivnost CYP3A4 i/ili P-gp, mogu uticati na farmakokinetiku aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom.

Snažni CYP2D6 inhibitori

Istovremena primena risperidona sa snažnim CYP2D6 inhibitorima, može povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i aktivne antipsihotične frakcije. Veće doze snažnih CYP2D6 inhibitora mogu povećati koncentraciju aktivne antipsihotičke frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom (npr., paroksetin, videti u nastavku). Očekuje se da drugi CYP 2D6 inhibitori, kao što je hinidin, ili neki drugi snažni CYP2D6 inhibitori, posebno u velikim dozama, mogu na sličan način uticati na koncentraciju risperidona u plazmi. Kada se započinje ili obustavlja uporedni paroksetin, hinidina ili drugih snažnih CYP 2D6 inhibitora, posebno pri većim dozama, lekar mora ponovo da proceni da li je doziranje lekom Averidona adekvatno.

CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori

Istovremena primena risperidona sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp inhibitorima može značajno povećati koncentraciju antipsihotične frakcije risperidona u plazmi. Prilikom započinjanja ili prekida istovremene terapije itrakonazola ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp inhibitora, lekar mora ponovo da proceni doziranje lekom Averidon.

CYP3A4 i/ili P-gp induktori

Istovremena primena risperidona sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp induktorima može smanjiti koncentraciju aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Prilikom započinjanja ili prekida istovremene primene karbamazeoina ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp induktora, lekar mora ponovo da proceni doziranje lekom Averidon. CYP3A4 induktori ispoljavaju svoj efekat u zavisnosti od vremena i može da bude potrebno najmanje dve nedelje do postizanja maksimalnog efekta nakon uvođenja terapije. Takođe, nakon obustave terapije može da bude potrebno najmanje dve nedelje do prestanka efekta CYP3A4 induktora.

Lekovi koji se u visokom procentu vezuju za proteine plazme

Kada se risperidon uzima istovremeno sa lekovima koji se u visokom procentu vezuju za proteine plazme, ne dolazi do klinički značajnog istiskivanja bilo kog leka sa proteina plazme. Za lek koji se istovremeno primenjuje, potrebno je pročitati informacije o načinu metabolizma, zbog eventualnog prilagođavanja doze.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih pacijenata. Relevantnost rezultata ovih studija kod pedijatrijskih pacijenata nije poznata.

Kombinovana upotreba psihostimulanasa (npr., metilfenidata) sa risperidonom kod dece i adolescenata nije uticala na farmakokinetiku i efikasnost risperidona.

Primeri

Primeri lekova koji potencijalno mogu stupiti u interakciju ili za koje je dokazano da ne stupaju u interakciju sa risperidonom su navedeni ispod:

Efekti drugih lekova na farmakokinetiku risperidona

Antibakterijski lekovi:

- Eritromicin, umereni CYP3A4 inhibitor i P-gp inhibitor, ne menja farmakokinetiku risperidona i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom,
- Rifampicin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp induktor, smanjuje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi.

Antiholinesteraze:

- Donepezil i galantamin, supstrati CYP2D6 i CYP3A4, ne pokazuju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku risperidona i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

Antiepileptici:

- Dokazano je da karbamazepin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, smanjuje koncentraciju aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom u plazmi. Slični efekti se uočavaju sa fenitoinom i fenobarbitalom koji takođe indukuju CYP 3A4 hepatične enzime, kao i P-glikoprotein,
- Topiramamat umereno smanjuje bioraspoloživost risperidona, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Zbog toga, je mala verovatnoća da je ova interakcija od kliničkog značaja.

Antifungalni lekovi:

- Itrakonazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp inhibitor, pri dozama od 200 mg/dan povećava koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi za oko 70%, pri dozama risperidona od 2 do 8 mg dnevno,
- Ketokonazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp inhibitor, pri dozama od 200 mg/dan povećava koncentraciju risperidona u plazmi i smanjuje koncentraciju 9-hidroksirisperidona u plazmi.

Antipsihotici:

- Fenotiazini mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

Antivirusni lekovi:

- inhibitori proteaze: nisu dostupni nikakvi formalni podaci iz ispitivanja; međutim, pošto je ritonavir snažan CYP3A4 inhibitor i slab CYP2D6 inhibitor, ritonavir i ritonavirirom pojačani inhibitori proteaze potencijalno mogu povećati koncentraciju aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom.

Beta blokatori:

- Pojedini beta-blokatori mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i aktivne

antipsihotske frakcije.

Blokatori kalcijumskih kanala:

- Verapamil, umereni inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, povećava koncentraciju risperidona u plazmi i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

Gastrointestinalni lekovi:

- Antagonisti H₂-receptora: cimetidin i ranitidin, oba slabi inhibitori CYP2D6 i CYP3A4, povećali su bioraspoloživost risperidona, ali samo marginalno aktivnu frakciju sa antipsihotičnim efektom.

SSRI i triciklični antidepresivi:

- Fluoksetin, snažan CYP2D6 inhibitor, povećava koncentraciju risperidona u plazmi, ali manje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom,
- Paroksetin, snažan CYP2D6 inhibitor, povećava koncentraciju risperidona u plazmi, ali pri dozama do 20 mg/dan, manje koncentracije aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Međutim, veće doze paroksetina mogu povećati koncentraciju aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom,
- Triciklični antidepresivi mogu povećati koncentraciju risperidona u plazmi, ali ne i koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Amitriptilin ne utiče na farmakokinetiku risperidona ni aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom,
- Sertralin, slabi inhibitor CYP2D6 i fluvoksamin, slabi inhibitor CYP3A4, pri dozama do 100 mg/dan nisu povezani sa klinički značajnim promenama koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom. Međutim, doze sertralina ili fluvoksamina veće od 100 mg/dan mogu da povećaju koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom.

Efekat risperidona na farmakokinetiku drugih lekova

Antiepileptici:

- Risperidon ne pokazuje klinički relevantan efekat na farmakokinetiku valproata ili topiramata.

Antipsihotici:

- Aripiprazol, supstrat CYP2D6 i CYP3A4: tablete ili injekcije risperidona ne utiču na farmakokinetiku ukupnog aripiprazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- Risperidon ne pokazuje klinički relevantan efekat na farmakokinetiku digoksina.

Litijum:

- Risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku litijuma.

Istovremena upotreba risperidona i furosemida

- Videti odeljak 4.4 u vezi sa povećanom smrtnošću kod starijih pacijenata sa demencijom koji istovremeno primaju furosemid.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi risperidona kod trudnica. U studijama na životinjama risperidon nije pokazao teratogeno dejstvo, ali su se javljali drugi oblici reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Novorođenčad koja su bila izložena antipsihoticima (uključujući i risperidon) tokom trećeg trimestra trudnoće izložena su riziku od pojave neželjenih reakcija uključujući i ekstrapiramidalne i/ili simptome nagle obustave leka koji mogu varirati po težini i dužini trajanja, nakon

porodaja. Prijavljeni su i slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolence, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Zbog toga, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Risperidon ne treba uzimati tokom trudnoće, osim u slučajevima kada je to zaista neophodno. Ukoliko je prekid terapije tokom trudnoće neophodan, to ne bi trebalo uraditi naglo.

Klasifikacija sistema organa	Neželjena reakcija					nepoznat a učestalost
	Učestalost					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	
Infekcije i infestacije		pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta, sinusitis, infekcije urinarnog trakta, infekcije uha, influenza	infekcija respiratornog trakta, cystitis, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, lokalizovani celulitis, virusna infekcija, akarodermatitis,	Infekcija		
Poremećaji krvi i limfnog sistema			neutropenija, smanjen broj belih krvnih ćelija-leukopenija, trombocitopenija, anemija, smanjene vrednosti hematokrita, povećanje broja eozinofila	agranulocitoza ^c		
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost	anafilaktička reakcija ^c		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^a		neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, prisustvo glukoze u urinu		
Poremećaj metabolizma i ishrane		povećanje telesne mase, povećan apetit, smanjen apetit,	diabetes mellitus ^b , hiperglikemija,, polidipsija, smanjenje telesne mase, anoreksija, povećane vrednosti holesterola u krvi,	intoksikacija vodom ^c , hipoglikemija, hiperinsulinemija povećane vrednosti triglicerida u krvi	dijabetesna ketoacidoza	
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^d	poremećaji spavanja, agitacija, depresija, anksioznost,	manija, stanje konfuzije, smanjen libido, nervoza, košmarni snovi	katatonija, somnambulizam, poremećaj ishrane u vezi sa spavanjem, afektivna tupost, anorgazmija,		
Poremećaji nervnog sistema	sedacija/somnolencija, parkinsonizam ^d glavobolja,	akatzija ^d , distonija ^d vrtoglavica, diskinezija ^d tremor,	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, izostanak reakcije na stimulanse, gubitak svesti, smanjen nivo svesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije pokreta, posturalna vrtoglavica, poremećaj pažnje, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, paraestezija	neuroleptični maligni sindrom, cerebrovaskularni i poremećaji, dijabetesna koma, titubacija glave		
Poremećaji oka		zamućen vid, konjunktivitis	fotofobija, suvo oko, pojačana lakrimacija,	glaukom, poremećaj		

			okularna hiperemija	pokreta očiju, kolutanje očima, kruste na ivicama očnog kapka, intraoperativni "floppy iris" sindrom ^c		
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu			
Kardiološki poremećaji		tahikardija	atrijalna fibrilacija, atrioventrikularni blok, poremećaj sprovođenja impulsa, produženje QT intervala na elektrokardiogramu, bradikardija, poremećene vrednosti elektrokardiograma, palpitacije	sinusna aritmija		
Vaskularni poremećaji		hipertenzija	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo	plućna embolija, venska tromboza		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispneja, faringolaringealni bol, kašalj, epistaksa, nazalna kongestije	aspiraciona pneumonija, pulmonalna kongestija, kongestija respiratornog trakta, pukoti, zviždanje u grudima, disfonija, respiratorni poremećaj	sindrom apneje u snu, hiperventilacija		
Gastrointestinalni poremećaji		abdominalni bol, nelagodnost u stomaku, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, suva usta, zubobolja	fekalna inkontinencija, fekalom, gastroenteritis, disfagija, nadimanje	pankreatitis, opstrukcija creva, otečeni jezik, helitis	Ileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suva koža, promena boje kože, akne, seboreični dermatitis, promene na koži, lezija kože	perut, erupcije na koži	angioedem	<i>Stivens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza</i>
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mišićni spazmi, muskuloskeletni bol, bol u leđima, artralgiya	povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u krvi, neuobičajen položaj tela, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, slabost u mišićima, bol u vratu	rabdmioliza		
Poremećaj bubrega i urinarnog sistema		urinarna inkontinencija	polakiurija, disurija, urinarna retencija			
Trudnoća, puerperijum i				apstinencijalni sindrom kod		

perinatalna stanja				novorođenčeta ^c		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoragija, menstrualni poremećaji ^d , ginekomastija, galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u dojkama, nelagodnost u predelu dojke, poremećaj vaginalnog sekreta	prijapizam ^c , odložena menstruacija, nabreklost dojke, uvećanje dojke, iscedak iz dojke (bradavica)		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		edem ^d , pireksija, bol u grudima, astenija, umor, bol	edem lica, jeza, povišena telesna temperatura, poremećaj hoda, nelagodnost u grudima, malaksalost, neuobičajena osećanja, nelagodnost	hipotermija, smanjena telesna temperatura, osećaj hladnoće u perifernim delovima tela, sindrom obustave lekova, induracija ^c		
Hepatobilijarni poremećaji			povećane vrednosti transaminaza, povećane vrednosti gama-glutamilttransferaza, povećane vrednosti enzima jetre	žutica		
Povreda, trovanja i proceduralne komplikacije		pad	bol pri medicinskim procedurama			

Dojenje

U ispitivanjima na životinjama, pokazano je da se risperidon i njegov metabolit 9-hidroksirisperidon izlučuju u mleko. Takođe je pokazano da se risperidon i njegov metabolit 9-hidroksirisperidon izlučuju u majčino mleko u malim količinama. Nema dostupnih podataka o neželjenim reakcijama risperidona kod odojčadi. Zbog toga, risperidon treba uzimati tokom dojenja samo u slučaju da je korist od dojenja veća od potencijalnog rizika za odojčce.

Plodnost

Kao i kod drugih lekova koji deluju antagonistički na dopaminske D₂ receptore i risperidon povećava vrednosti prolaktina u krvi. Hiperprolaktinemija može da suprimira hormone hipotalamusa (GnRH), dovodeći do smanjene sekrecije gonadotropina iz hipofize. Ovo, može imati za posledicu smanjenje reproduktivne funkcije usled poremećene sinteze polnih hormona i uopšte funkcije gonada kod oba pola.

U pretkliničkim studijama nije bilo relevantnih efekata.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Risperidon ima manji ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama zbog mogućih potencijalno izraženih efekata na centralni nervni sistem i funkciju vida (videti odeljak 4.8). Zbog toga, pacijentima treba savetovati da ne voze ili rukuju mašinama dok se ne utvrdi njihova individualna osetljivost na lek.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva na lek (NRL) (incidenca jednaka i veća od 10%) su: parkinsonizam, sedacija/somnolencija, glavobolja i nesanica.

Neželjena dejstva koja su verovatno dozno-zavisna uključuju parkinsonizam i akatiziju.

U daljem tekstu su navedena sva neželjena dejstva prijavljena u kliničkim studijama i u postmarketinškom periodu. Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije sa risperidonom razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:

veoma često ($\geq 1/10$),

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),

veoma retko ($< 1/10000$)

i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem redosledu ozbiljnosti.

Neželjene reakcije na lek prema sistemima organa i učestalosti:

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

^b U placebo kontrolisanim studijama, kod ispitanika koji su uzimali risperidon, prijavljen je dijabetes mellitus kod 0,18% pacijenata lečenih risperidonom u poređenju sa 0,11% u placebo grupi. Ukupna incidenca svih kliničkih ispitivanja bila je 0,43% kod ispitanika koji su lečeni risperidonom.

^c Nije primećeno u kliničkim studijama sa risperidonom, ali jesu u postmarketinškom praćenju.

^d Ekstrapiramidalni poremećaji mogu biti: **Parkinsonizam** (hipersekreција pljuvačke, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, balavljenje, bradikinezija, hipokinezija, lice kao maska, zategnutost mišića, akinezija, ukočenost vrata, rigidnost mišića, parkinsonov hod i poremećen glabelarni reflex, **akatizija** (akatizija, nemir, hiperkinezija i sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, grč mišića, horeoatetoza, athetoza i mioklonus), distonija.

Distonija uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, facijalni spazam, laringoskopazam, miotonija, opistotonus, orofaringealni spazm, pleurotonus (tetaničko savijanje tela na jednu stranu), spazam jezika i trismus. Treba imati u vidu da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju neminovno imati ekstrapiramidalno poreklo. **Insomnija** (nesanica) uključuje: inicijalnu insomniju, srednju insomniju; **Konvulzije** uključuju: generalizovane toničko-kloničke napade (uključujući i konvulzije tipa Grand mal); **Menstrualni poremećaji** uključuju: neredovne menstruacije, oligomenoreju; **Edemi** uključuju: generalizovane, periferne i testaste edeme.

Neželjena dejstva zabeležena kod primene paliperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, zbog toga je i profil neželjenih dejstava ovih lekova (uključujući oralne i injekcione formulacije) međusobno povezan. Pored gore navedenih neželjenih reakcija, sledeće neželjene reakcije su uočene tokom primene paliperidona, pa se mogu očekivati i tokom primene risperidona.

Kardiološki poremećaji: sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Efekti farmakološke grupe

Kao i kod drugih antipsihotika, tokom postmarketinškog praćenja prijavljeni su veoma retki slučajevi produženja QT intervala pri primeni risperidona. Drugi efekti na kardiovaskularni sistem povezani sa grupom antipsihotika koji su doveli do produženja QT intervala, uključuju: ventrikularnu aritmiju,

ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, iznenadnu smrt, srčani zastoj i aritmije tipa *Torsades de Pointes*.

Venska tromboembolija

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući i slučajeve plućne embolije, kao i slučajeve duboke venske tromboze kod primene antipsihotika (nepoznate učestalosti pojavljivanja).

Povećanje telesne mase

Procenat odraslih pacijenata sa shizofrenijom koji su bili na terapiji risperidonom, odnosno onih koji su uzimali placebo, a kod koji su ispunjavali kriterijum povećanja telesne mase za $\geq 7\%$, poređen je u placebo-kontrolisanim studijama u trajanju od 6 do 8 nedelja; pokazana je da nema značajne razlike povećanja telesne mase kod primene risperidona (18%) u poređenju sa placebom (9%). U placebo-kontrolisanim 3-nedeljenim studijama kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, incidenca povećanja telesne mase za $\geq 7\%$ je na kraju ispitivanja bila uporediva (slična) u grupi koja je uzimala risperidon (2,5%) i placebo (2,4%), a bila je nešto veća u grupi sa aktivnom kontrolom (3,5%). U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima u populaciji dece i adolescenata sa poremećajima ponašanja, došlo je do prosečnog povećanja telesne mase od 7,3 kg nakon 12 meseci terapije. Očekivano povećanje telesne mase kod zdrave dece uzrasta između 5 i 12 godina je 3-5 kg godišnje. U grupi uzrasta od 12 do 16 godina, ovaj raspon od 3-5 kg godišnje se održava za devojčice, dok za dečake iznosi približno 5 kg po godini.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Neželjena reakcije leka koje su prijavljene sa većom incidencom kod starih pacijenata sa demencijom ili pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odraslu populaciju su opisane u daljem tekstu:

Stariji pacijenti sa demencijom

Prolazni ishemijski napad i cerebrovaskularni insult su neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima sa učestalošću od 1,4% odnosno 1,5% kod starih pacijenata sa demencijom. Pored toga, sledeća neželjena dejstva prijavljena su sa učestalošću $\geq 5\%$ kod starijih pacijenata sa demencijom i sa najmanje dva puta većom učestalošću nego onom koja je uočena kod ostalih odraslih pacijenata: infekcije urinarnog trakta, periferni edem, letargija i kašalj.

Pedijatrijski pacijenti

Generalno, očekuje se da neželjene reakcije koje se javljaju kod dece budu slične onima koje su zabeležene kod odraslih.

Sledeća neželjena dejstva su uočena sa učestalošću $\geq 5\%$ kod pedijatrijskih pacijenata (5 do 17 godina) i sa najmanje dvostruko većom učestalošću nego tokom kliničkih studija kod odraslih: somnolencija/sedacija, zamor, glavobolja, povećanje apetita, povraćanje, infekcije gornjih respiratornih puteva, nazalna kongestija, abdominalni bol, vrtoglavica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza.

Dejstvo primene dugotrajne terapije risperidonom na seksualno sazrevanje i telesnu visinu nisu ispitani na odgovarajući način (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija
Faks: +381(0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Uobičajeni znaci predoziranja nastaju kao rezultat pojačanih poznatih farmakoloških efekata risperidona. Oni uključuju: pospanost i sedaciju, tahikardiju i hipotenziju, kao i ekstrapiramidalne simptome. Prilikom predoziranja zabeleženi su slučajevi produženja QT intervala i konvulzije. Pojava aritmije *Torsade de Pointes* je prijavljena kod istovremenog predoziranja risperidonom i paroksetinom.

U slučajevima akutnog predoziranja, uvek treba razmotriti mogućnost istovremene upotrebe više lekova.

Lečenje

Uspostaviti i održavati prohodne disajne puteve i obezbediti adekvatno snabdevanje kiseonikom i ventilaciju. Treba razmotriti potrebu primene gastrične lavaže (posle intubacije ako je pacijent bez svesti) i primenu aktivnog uglja zajedno sa laksativima samo ukoliko je od uzimanja leka prošlo manje od sat vremena.

Praćenje kardiovaskularne funkcije treba započeti odmah, što podrazumeva i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije.

Za risperidon ne postoji specifičan antidot. Zbog toga, treba primeniti odgovarajuću suportivnu terapiju.

Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba lečiti odgovarajućim merama, kao što je intravenska nadoknada tečnosti i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma, potrebno je primeniti antiholinergičku terapiju. Neprekidan medicinski nadzor i praćenje stanja pacijenta treba nastaviti do potpunog oporavka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antipsihotici, ostali antipsihotici
ATC šifra: N05AX08

Mehanizam delovanja

Risperidon je selektivni monoaminski antagonist sa jedinstvenim delovanjem. On poseduje visok afinitet za serotonergičke 5-HT₂ i dopaminergičke D₂ receptore. Risperidon se takođe vezuje za alfa₁-adrenergičke receptore i sa manjim afinitetom za H₁-histaminske receptore i alfa₂- adrenergičke receptore. Risperidon nema afiniteta za holinergičke receptore. Iako je risperidon snažan D₂ antagonist, zbog čega se smatra da poboljšava pozitivne simptome shizofrenije, on u manjoj meri izaziva smanjenje motorne aktivnosti i indukciju katalepsije u odnosu na klasične antipsihotike. Balansiran centralni serotoninski i dopaminski antagonizam može da smanji tendencu za nastanak ekstrapiramidalnih neželjenih dejstava i da proširi terapijsku aktivnost na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

Farmakodinamski efekti

Klinička efikasnost

Shizofrenija

Efikasnost risperidona, u kratkotrajnoj terapiji pacijenata sa shizofrenijom, utvrđena je tokom 4 ispitivanja koja su trajala 4 do 8 nedelja i u kojima je učestvovalo 2500 pacijenata koji su odgovarali kriterijumima DSM IV klasifikaciji za shizofreniju. U placebo-kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 6 nedelja, a koje je uključivalo titraciju risperidona u dozama i do 10 mg/dan, primenjenim dva puta dnevno, risperidon je bio superioran u odnosu na placebo u ukupnom skoruu na BPRS skali (engl. *Brief Psychiatric Rating Scale*). U placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju u trajanju od 8 nedelja, a koje je obuhvatalo četiri fiksne doze risperidona (2, 6, 10 i 16 mg/dan, primenjene dva puta dnevno), sve četiri grupe bile su superiorne u odnosu na placebo u ukupnom skoruu na pozitivnoj i negativnoj skali (PANSS-*Positive and Negative Syndrome Scale*). U 8-nedeljnoj kliničkoj studiji uporednih doza, koja je obuhvatala pet fiksnih doza risperidona (1, 4, 8, 12 i 16 mg/dan, primenjene dva puta dnevno), grupe sa 4, 8 i 16 mg risperidona dnevno, imale su bolje rezultete u odnosu na grupu sa dozom od 1 mg risperidona u ukupnom skoruu na PANSS skali. U 4-nedeljnoj, placebo kontrolisanoj studiji komparacija doza, u trajanju od 4 nedelje, a koja je uključivala dve fiksne doze risperidona (4 i 8 mg/dan primenjene jednom dnevno), obe grupe sa risperidonom bile su superiorne u odnosu na placebo na nekoliko PANSS merenja, uključujući ukupni PANSS i merenje odgovora (>20% smanjenja na ukupnom PANSS skoruu).

U dugotrajnijem kliničkom ispitivanju kod odraslih pacijenata koji su pretežno ispunjavali DSM-IV kriterijum za shizofreniju i koji su bili klinički stabilni najmanje 4 nedelje na antipsihotičnoj terapiji bili su slučajnim uzorkom randomizovani da primaju risperidon u dozi od 2 do 8 mg/dan ili grupa koja je primala haloperidol tokom 1 do 2 godine uz praćenje relapsa. Pacijenti koji su uzimali risperidon imali su značajno duže vreme do pojave recidiva tokom ovog perioda u poređenju sa onima koji su uzimali haloperidol.

Manične epizode kod bipolarnih poremećaja

Efikasnost primene monoterapije risperidona u akutnoj terapiji maničnih epizoda povezanih sa bipolarnim poremećajem tipa I, pokazana je u toku tri dvostuko slepa placebo-kontrolisana klinička ispitivanja gde je risperidon primenjivan u vidu monoterapije kod približno 820 pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I na osnovu DSM-IV kriterijuma. U sva tri ispitivanja pokazalo se da su doze risperidona od 1 do 6 mg/dan (pocetna doza 3 mg u dva ispitivanja i 2 mg u jednom ispitivanju) bile značajno uspešnije u odnosu na placebo na ranije definisanom primarnom ishodu, tj. promeni u odnosu na početnu vrednost ukupnog skora na YMRS skali (engl. *Young Mania Rating Scale*) u 3. nedelji u odnosu na početne vrednosti. Sekundarni efekti koji su procenjivali efikasnost bili su uopšteno usklađeni sa primarnim efektom. Procenat pacijenata sa smanjenjem od $\geq 50\%$ na ukupnom YMRS skoruu u odnosu na početnu vrednost efekta u 3. nedelji bio je značajno povećan u grupi sa primenom risperidona nego kod placeba. U jednoj od ove 3 studije bila je uključena i grupa koja je uzimala haloperidol i dvostruko slepa faza održavanja u trajanju od 9 nedelja. Efikasnost je bila zadržana tokom čitave faze terapijskog održavanja u trajanju od 9 nedelja. Promena u odnosu na početne vrednosti na ukupnom YMRS pokazuje neprekidno poboljšanje, koje je bilo uporedivo kod risperidona i haloperidola u 12. nedelji.

Efikasnost risperidona kao dodatka stabilizatorima raspoloženja u terapiji akutne manije dokazana je u jednoj od 3 dvostruko-slepe kliničke studije u trajanju od 3 nedelje sa približno 300 pacijenata koji su ispunjavali kriterijum DSM-IV za bipolarni poremećaj tipa I. U prvoj 3-nedeljnoj studiji, primene risperidona u dozi od 1 do 6 mg/dan sa početnom dozom od 2 mg/dan kao dodatak litijumu ili valproatu bio je uspešniji u odnosu na monoterapiju litijumom ili valproatom u prethodno definisanom primarnom ishodu tj. promeni u odnosu na početnu vrednost ukupnog YMRS skora u 3. nedelji u odnosu na početne vrednosti. U drugoj 3-nedeljnoj studiji, primene risperidona u dozi od 1 do 6 mg/dan sa početnom dozom od 2 mg/dan, u kombinaciji sa litijumom, valproatom ili karbamazepinom nije bio uspešniji u odnosu na monoterapiju litijumom, valproatom ili karbamazepinom u smanjenju ukupnog YMRS skora. Moguće objašnjenje za neuspeh ove studije bilo je u povećanom klirensu risperidona i 9--hidroksi-risperidona zbog delovanja karbamazepina što dovodi do subterapijskih koncentracija risperidona i 9--hidroksi-risperidona. Kada je grupa sa karbamazepinom isključena iz *post hoc* analiza, risperidon u kombinaciji sa litijumom ili valproatom

bio je uspješni u odnosu na monoterapiju primenjenog litijuma ili valproata u smanjenju ukupnog YMRS skora.

Perzistentna agresija kod demencije

Efikasnost risperidona u terapiji bihevioralnih i psiholoških simptoma demencije (engl. *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia – BPSD*), koji uključuju poremećaje ponašanja kao što su agresija, agitacija, psihoze, pojačane aktivnosti i afektivno ponašanje, pokazano je u tri dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije kod 1150 starijih pacijenata sa umerenom do teškom demencijom. Jedna studija je uključivala fiksne doze risperidona od 0,5, 1 i 2 mg/dan. Dve studije sa fleksibilnim dozama uključivale su grupe doza u opsegu od 0,5 do 4 mg/dan i 0,5 do 2 mg/dan. Risperidon je pokazao statistički značajnu i klinički važnu efikasnost u terapiji agresije i manje konzistentnu u terapiji agitacije i psihoza kod starijih pacijenata sa demencijom (kako je izmereno Alchajmerovoj bolesti BEHAVEAD [*Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*] i CMAI [*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*] skalama). Terapijsko dejstvo risperidona bilo je nezavisno od (engl. *Mini-Mental State Examination* MMSE) skora (i u skladu sa težinom demencije); sedativnih svojstava risperidona; od prisustva ili odsustva psihoza i od vrste demencije – Alchajmerova, vaskularna ili mešovita (videti takođe odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Poremećaji ponašanja

Efikasnost risperidona u kratkotrajnoj terapiji poremećaja ponašanja pokazana je u dve dvostruko-slepe placebo-kontrolisane studije kod približno 240 pacijenata uzrasta od 5 do 12 godina sa dijagnostikovanim poremećajem ponašanja DBP prema DSM-IV u graničnim intelektualnim sposobnostima ili sa blagom do umerenom mentalnom retardacijom/poremećajem učenja. U dve kliničke studije, primene risperidona u dozi od 0,02 do 0,06 mg/kg/dan bio je značajno uspješni od placeba na ranije utvrđenom primarnom ishodu, tj. promeni u odnosu na početne vrednosti prema skoru (Conduct Problem subscale of the *Nisonger-Child Behaviour Rating Form N-CBRF*) u 6. nedelji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Risperidon se metabolise do 9-hidroksi-risperidona, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon (videti deo ovog odeljka „*Biotransformacija i eliminacija*”).

Resorpcija

Risperidon se u potpunosti resorbuje nakon oralne primene, a maksimalne koncentracije u plazmi dostiže u roku od 1 do 2 sata. Apsolutna oralna bioraspoloživost risperidona iznosi 70% (CV=25%). Relativna oralna bioraspoloživost risperidona iz tableta iznosi 94% (CV=10%) u poređenju sa rastvorom. Na resorpciju ne utiče uzimanje hrane i zbog toga se risperidon može uzimati nezavisno od obroka. Kod većine pacijenata stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 1 dana, a 9-hidroksi-risperidona dostiže se u roku od 4-5 dana od doziranja.

Distribucija

Risperidon se brzo distribuira. Volumen distribucije iznosi 1 do 2 L/kg. U plazmi se risperidon vezuje za albumin i alfa₁ kiseli glikoprotein. Vezivanje risperidona za proteine u plazmi je 90%, a 9-hidroksi-risperidona 77%.

Biotransformacija i eliminacija

Risperidon se metaboliše preko izoenzima citohroma CYP2 D6 u 9-hidroksi-risperidon koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon zajedno sa 9-hidroksi-risperidonom predstavlja aktivnu antipsihotičku frakciju leka. CYP 2D6 je podložan genetskom polimorfizmu. Snažni metabolizeri CYP 2D6 brzo konvertuju risperidon u 9-hidroksi-risperidon, dok ga slabi metabolizeri CYP 2D6 konvertuju znatno sporije. Iako snažni metabolizeri imaju manju koncentraciju

risperidona, i veće koncentracije 9-hidroksi-risperidona od slabih metabolizera, kombinovana farmakokinetika risperidona i 9-hidroksi-risperidona (tj. aktivne antipsihotičke frakcije), nakon jedne i ponovljenih doza su slične kod snažnih i slabih metabolizera CYP 2D6.

Drugi metabolički put risperidona je N-dealkilacija. *In vitro* ispitivanja na humanim mikrozomima jetre pokazala su da risperidon u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira u značajnoj meri metabolizam lekova koji se metabolišu izoenzimima citohroma P450, uključujući CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5. Jednu nedelju nakon oralne primene 70% doze je izlučeno u urinu i 14% fecesom. Risperidon i 9-hidroksi-risperidon u urinu predstavljali su 35-45% oralno primenjene doze. Ostatok je bio u obliku neaktivnih metabolita. Nakon oralne primene pacijentima sa psihozom, poluvreme eliminacije risperidona je bilo oko 3 sata. Poluvreme eliminacije 9-hidroksi-risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije je iznosilo 24 sata.

Linearnost

Koncentracije risperidona u plazmi su proporcionalne unetoj dozi unutar terapijskog opsega doza.

Starije osobe i pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Farmakokinetička studija jedne doze pokazala je prosečno 43% veću koncentraciju aktivne antipsihotičke frakcije u plazmi, 38% duže poluvreme eliminacije i smanjeni klirens aktivne antipsihotičke frakcije za 30% kod starijih osoba. Kod odraslih sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega klirens aktivne antipsihotičke frakcije bio je ~48% u odnosu na klirens kod mladih i zdravih odraslih osoba. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega klirensom aktivne frakcije je bio ~31% u odnosu na klirens kod mladih i zdravih odraslih osoba. Poluvreme eliminacije aktivne antipsihotičke frakcije je bilo 16,7 sati kod mladih odraslih osoba, 24,9 sati kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (ili ~1,5 puta duže nego kod zdravih odraslih osoba), i 28,8 sati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. (ili ~1,7 puta duže nego kod zdravih odraslih osoba). Koncentracije risperidona u plazmi bile su normalne kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, ali je srednja vrednost slobodna frakcija risperidona u plazmi bila povećana za oko 37,1%.

Oralni klirens i poluvreme eliminacije risperidona i aktivne frakcije leka kod odraslih pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, nisu se značajno razlikovali od vrednosti tih parametara kod mladih i zdravih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika risperidona, 9-hidroksi-risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije kod dece bila je slična kao kod odraslih osoba.

Pol, rasa i pušenje

Populacione farmakokinetičke analize otkrile su da nema očiglednog značajnog uticaja pola, rase ili aktivnog pušenja na farmakokinetiku risperidona ili aktivne antipsihotičke frakcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama (sub) hronične toksičnosti, u kojima je doziranje započeto na seksualno nezrelim pacovima i pasima, dozno zavisni efekti bili su prisutni u genitalnom traktu mužjaka i ženki kao i u mlečnim žlezdama. Ovi efekti su bili povezani sa povećanom koncentracijom prolaktina u serumu, što je posledica blokiranja delovanja D_2 dopaminskih receptora risperidonom. Osim toga, ispitivanja na kulturama tkiva ukazuju na to da rast ćelija u humanim tumorima dojke može biti stimulisan prolaktinom.

Risperidon nije ispoljavao teratogeno dejstvo kod pacova i zečeva. U reproduktivnim studijama sa risperidonom na pacovima, primećena su neželjena dejstva na ponašanje pri parenju kod roditelja i na telesnu masu na rođenju kao i na preživljavanje potomaka. Kod pacova, intrauterina izloženost risperidonu bila je povezana sa kognitivnim deficitom kod odraslih osoba. Drugi antagonisti

dopaminskih receptora, kada su bili primenjeni kod skotnih ženki životinja, izazvali su neželjena dejstva na učenje i razvoj motorike kod mladunčadi.

U studiji toksičnosti na mladuncima pacova tretiranih oralno primenjenim risperidonom, došlo je do povećanja smrtnih ishoda mladunaca i kašnjenja fizičkog razvoja. U 40-to nedeljnom ispitivanju na mladim psima tretiranim oralnim risperidonom, kasnilo je seksualno sazrevanje. Na osnovu vrednosti PIK-a, na rast dugih kostiju kod pasa nije uticala doza 3,6 puta veća od maksimalne humane oralne doze kod adolescenata (1,5 mg/dan); dok su efekti na dugim kostima i na seksualno sazrevanje pronađeni pri dozama 15 puta većim od maksimalne humane oralne doze kod adolescenata.

Risperidon nije bio genotoksičan u većini sprovedenih testova. U studijama kancerogenosti nakon oralne primene risperidona kod pacova i miševa, primećeno je povećanje adenoma hipofize (miševi), adenoma endokrino pankreasa (pacovi) i adenoma mlečnih žlezda (kod obe vrste životinja). Ovi tumori mogu biti povezani sa produženim antagonizmom na dopaminskim D₂-receptorima i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih nalaza tumora kod glodara, kada je u pitanju rizik za ljude, nije poznat. U studijama *in vitro* i *in vivo* sprovedenim na modelima životinja pokazuju da pri većim dozama primene risperidona može doći do produženja QT intervala, što je bilo teorijski povezano sa povećanim rizikom od aritmije *torsade de pointes* kod pacijenata.

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Kroskarmeloza-natrijum

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

Opadry White 03F28342 (sastav hipromeloza, makrogol 6000, titan-dioksod i talk)

Sunset Yellow 85 (E 110)

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-AL blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

AVE&VETMEDIC DOO BEOGRAD, Beograd-Čukarica, Petra lekovića 6, sprat 3, stan 26.

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Averidon; 2mg; film tablete; blister, 3x10 film tableta: 515-01-03709-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Averidon, 2 mg, film tablete, (30 x 2mg) 12.12.2018.

Datum poslednje obnove dozvole:

Averidon, 2 mg, film tablete, (30 x 2mg) 04.07.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2023.