

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA



Rispolept® 1mg, 2mg, 3mg i 4mg, film tablete

INN: risperidon

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Film tablete:*

Jedna film tableta sadrži: 1 mg, 2 mg, 3 mg ili 4 mg risperidona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta od 1mg sadrži 131mg laktoze, monohidrat

Jedna film tableta od 2mg sadrži 130mg laktoze, monohidrat i 0,05mg Orange Yellow S (E110) aluminijum lak

Jedna film tableta od 3mg sadrži 195mg laktoze, monohidrat

Jedna film tableta od 4mg sadrži 260mg laktoze, monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti deo 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta:

#### jačina 1mg

bele, duguljaste, bikonveksne film tablete (10.5 mm x 5 mm), zaobljenih ivica sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Sa jedne strane linije utisnuta je oznaka "Ris", a sa druge "1".

#### jačina 2mg

svetlonarandžaste, duguljaste, bikonveksne film tablete (10.5 mm x 5 mm), zaobljenih ivica sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Sa jedne strane linije utisnuta je oznaka "Ris", a sa druge "2".

#### jačina 3mg

žute, duguljaste, bikonveksne film tablete (13,5 mm x 6,5 mm), zaobljenih ivica sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Sa jedne strane linije utisnuta je oznaka "Ris", a sa druge "3".

#### jačina 4mg

zelene, duguljaste, bikonveksne film tablete (15 mm x 6,5 mm), zaobljenih ivica sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Sa jedne strane linije utisnuta je oznaka "Ris", a sa druge "4".

Podeona linija koja deli tabletu na dve polovine služi za jednostavnije gutanje tablete i nije za deljenje tablete na dve jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

## 4.1 Terapijske indikacije

Lek Rispolept je indikovano za lečenje shizofrenije.

Lek Rispolept je indikovano za lečenje umerenih do teških maničnih epizoda udruženih sa bipolarnim poremećajem.

Lek Rispolept je indikovano za kratkotrajno simptomatsko lečenje (do 6 nedelja) 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.

Lek Rispolept je indikovano za kratkotrajno simptomatsko lečenje (do 6 nedelja) perzistentne agresije u poremećaju ponašanja kod dece starije od 5 godina i adolescenata sa intelektualnim sposobnostima ispod prosečnih ili mentalnom retardacijom dijagnostikovano u skladu sa kriterijumima DSM-IV, kod kojih stepen agresije ili drugih poremećaja ponašanja zahteva farmakološko lečenje. Farmakološka terapija mora biti sastavni deo sveobuhvatnijeg programa lečenja, uključujući psihosocijalni i vaspitni pristup. Savetuje se da risperidon propisuje specijalista dečije neurologije i dečiji i adolescentni psihijatri ili lekari koji dobro poznaju metode lečenja poremećaja ponašanja dece i adolescenata.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Shizofrenija

#### *Odrasli*

Rispolept se može davati jednom ili dva puta na dan.

Počinja se dozom od 2 mg/dan. Doza se može povećati drugog dana na 4 mg. Posle toga, doza može ostati nepromenjena ili se dalje prilagođava po potrebi za svakog pacijenta. Najvećem broju pacijenata odgovara doza od 4 do 6 mg/dan. Kod nekih pacijenata može biti potrebna sporija titracija doze i niža početna i doza održavanja.

Doze iznad 10 mg/dan se nisu pokazale efikasnijim od manjih dnevnih doza, a mogu izazvati ekstrapiramidalne simptome. Bezbednost primene doza većih od 16 mg/dan nije ispitana, tako da se njihova primena ne preporučuje.

#### *Starije osobe*

Preporučuje se početna doza od 0,5 mg dva puta na dan. Ova doza se može prilagoditi prema potrebi pacijenta povećanjem od 0,5 mg dva puta na dan do 1 do 2 mg dva puta na dan.

#### *Pedijatrijska populacija*

Primena risperidona kod dece sa shizofrenijom, mlađe od 18 godina, se ne preporučuje usled nedostatka podataka o efikasnosti.

### Manične epizode u bipolarnom poremećaju

#### *Odrasli*

Lek Rispolept treba primeniti jednom dnevno, počinjući sa dozom od 2mg risperidona. Ukoliko je indikovano, dozu treba prilagođavati povećanjem od 1mg dnevno, u vremenskim intervalima koji nisu kraći od 24 sata. Risperidon se može primeniti u fleksibilnim dozama, u opsegu od 1 do 6 mg/dnevno, u cilju optimizacije stepena efikasnosti i podnošljivosti leka Rispolept kod svakog pacijenta. Primena dnevne doze iznad 6mg risperidona nije ispitana kod pacijenata sa maničnim epizodama.

Kao i u slučaju drugih simptomatskih terapija, kontinuiranu primenu leka Rispolept treba proceniti i razmotriti u više navrata u daljem toku terapije.

#### *Starije osobe*

Preporučena početna doza je 0,5 mg dva puta na dan. Ova doza se može prilagoditi prema potrebi pacijenta povećanjem od 0,5 mg dva puta na dan do 1 do 2 mg dva puta na dan. Pošto je iskustvo u kliničkoj primeni kod starijih osoba limitirano, treba voditi računa u toku lečenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Upotreba risperidona kod dece sa manijom kod bipolarnog poremećaja, mlađe od 18 godina, se ne preporučuje usled nedostatka podataka o efikasnosti.

#### Perzistentna agresija kod pacijenata sa umerenom do teškom demencijom Alzheimerovog tipa

Preporučena početna doza je 0,25 mg oralnog rastvora dva puta na dan. Preporučuje se oralni rasvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,25mg. Ukoliko je neophodno, ova doza se može prilagoditi prema potrebi pacijenta povećanjem od 0,25 mg dva puta na dan, ne učestalije od svakog drugog dana. Optimalna doza, kod većine pacijenata iznosi 0,5 mg dva puta na dan. Ipak, kod određenog broja pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze do 1 mg dva puta na dan.

Lek Rispolept ne treba koristiti 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 sa nastavljanjem terapije.

#### Poremećaj ponašanja

##### *Deca i adolescenti uzrasta od 5 do 18 godina starosti*

Kod osoba telesne mase  $\geq 50$ kg preporučena početna doza je 0,5mg jednom na dan. Ukoliko je neophodno, ova doza se može prilagoditi prema potrebi pacijenta povećanjem od 0,5mg jednom na dan, ne učestalije od svakog drugog dana. Za većinu pacijenata optimalna doza iznosi 1mg jednom dnevno. Međutim, kod nekih pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze od 0,5mg dnevno, dok je kod drugih neophodno primeniti doze od 1,5mg dnevno. Kod osoba telesne mase  $< 50$ kg, preporučena početna doza je 0,25 mg oralnog rastvora jednom dnevno. Preporučuje se oralni rasvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,25mg. Ukoliko je neophodno, ova doza se može prilagoditi prema potrebi pacijenta povećanjem od 0,25mg dnevno, ne učestalije od svakog drugog dana. Optimalna doza, kod većine pacijenata, je 0,5mg jednom na dan. Međutim, kod nekih pacijenata se poboljšanje javlja nakon primene doze od 0,25mg dnevno, dok je kod drugih neophodno primeniti doze od 0,75mg oralnog rastvor jednom dnevno. Preporučuje se oralni rasvor kao farmaceutski oblik za primenu 0,75mg.

Kao i u slučaju drugih simptomatskih terapija, kontinuiranu primenu leka Rispolept treba proceniti i razmotriti u više navrata u daljem toku terapije.

Primena risperidona kod dece sa ovim poremećajem, mlađe od 5 godina, se ne preporučuje usled nedostatka iskustva primene u ovom uzrastu.

#### Oboljenja bubrega i jetre

Pacijenti sa oboljenjima bubrega imaju manju sposobnost eliminacije aktivne antipsihotičke frakcije leka nego pacijenti sa normalnom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre dolazi do povećanja koncentracije slobodne frakcije risperidona u plazmi.

Bez obzira na indikaciju, kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega i jetre, početnu i naredne doze treba smanjiti na pola, a titracija doze treba da bude sporija.

Lek Rispolept kod ovih grupa pacijenata, treba primenjivati sa oprezom.

#### Način primene

Lek Rispolept je namenjen za oralnu primenu. Hrana ne utiče na resorpciju leka Rispolept .

Kada se namerava prekid terapije, preporučuje se postepeno ukidanje leka. Akutni apstinencijalni simptomi, uključujući nauzeju, povraćanje, znojenje i insomniju vrlo retko su prijavljivani nakon naglog prestanka primene visokih doza antipsihotičnih lekova (videti deo 4.8.). Može doći do ponovne pojave psihotičnih simptoma, a prijavljene su i pojave nevoljnih pokreta (kao što su akatizija, distonija i diskinezija).

#### *Prelaz sa drugih antipsihotika*

Ukoliko je medicinski opravdano, lek koji se prethodno upotrebljavao treba postepeno ukidati i početi sa primenom leka Rispolept. Takođe, ako je to medicinski opravdano, pri prelasku sa lečenja antipsihoticima u obliku depo-preparata, prva doza leka Rispolept se daje u trenutku kada bi trebalo primeniti sledeću dozu depo-injekcije. Potrebu za nastavljanjem već započetog lečenja antiparkinsonicima treba proceniti u više navrata u daljem toku terapije.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Stariji pacijenti sa demencijom

##### *Povećan mortalitet kod starijih pacijenata sa demencijom*

Meta-analizom 17 placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima su ispitivani atipični antipsihotici, uključujući i Rispolept, primećen je porast mortaliteta kod starijih pacijenata sa demencijom koji su lečeni atipičnim antipsihoticima u poređenju sa placebo. U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima leka Rispolept u ovoj populaciji, incidenca mortaliteta kod pacijenata lečenih lekom Rispolept bila je 4,0%, u odnosu na 3,1% koliko je ona iznosila kod pacijenata koji su primali placebo. Stepenn verovatnoće (95% tačnog intervala pouzdanosti) iznosio je 1,21 (0,7; 2,1). Prosečna starost (raspon) pacijenata koji su preminuli iznosila je 86 godina (u rasponu od 67 do 100 godina). Podaci iz dve velike opservacione studije su pokazali da su stariji pacijenti sa demencijom koji su bili lečeni konvencionalnim antipsihoticima takođe u malom povećanom riziku od smrtnog ishoda u odnosu na pacijente koji nisu bili lečeni. Ne postoji dovoljno podataka da bi se precizno odredio stepenn rizika i uzrok povećanog rizika nije poznat. Opseg povećane smrtnosti u opservacionim studijama koji se može povezati sa antipsihotičnim lekovima ili sa nekim karakteristikama pacijenata nije jasan.

##### *Istovremena upotreba sa furosemidom*

U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa lekom RISPOLEPT, kod starijih pacijenata sa demencijom, veća incidenca mortaliteta je primećena kod pacijenata koji su istovremeno lečeni 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). Povećan mortalitet kod pacijenata lečenih istovremeno i risperidonom i furosemidom zapažen je u dva od četiri sprovedena klinička ispitivanja. Istovremena upotreba risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazidnih diuretika primenjenih u malim dozama) nije bila povezana sa sličnim nalazima.

Nije otkriven patofiziološki mehanizam koji bi mogao da objasni povezanost, a takođe ni tačan uzrok smrti. Ipak, treba biti oprezan i razmotriti odnos rizika i koristi ove kombinacije lekova ili istovremene primene sa drugim jakim diureticima, pre donošenja odluke o primeni. Povećanje incidence mortaliteta kod pacijenata koji su lečeni drugim diureticima u kombinaciji sa risperidonom nije zabeleženo. Bez obzira na lečenje, dehidracija je bila opšti faktor rizika za mortalitet i zato je treba pažljivo izbegavati kod starijih dementnih pacijenata.

#### Cerebrovaskularni neželjeni događaji (CVAE)

Aproksimativno 3-puta povećan rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja je primećen u randomizovanim placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa demencijom koji su primali neki atipičan antipsihotik. Prikupljeni podaci iz šest placebo-kontrolisanih studija sa lekom Rispolept kod uglavnom starijih pacijenata (>65 godina) sa demencijom pokazali su da su se cerebrovaskularni neželjeni događaji (kombinovano ozbiljni i oni koji nisu ozbiljnog karaktera) javili kod 3,3% (33/1009) pacijenata koji su primali lek Rispolept i 1,2%(8/712) pacijenata koji su primali placebo. Stepenn verovatnoće (95% tačnog intervala pouzdanosti) iznosio je 2,96 (1,34; 7,50). Patofiziološki mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećan rizik za nastanak cerebrovaskularnih neželjenih događaja kod primene drugih antipsihotičnih lekova ili kod ostale populacije pacijenata.

Rispolept treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata sa faktorima rizika za moždani udar.

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 davati pacijentima sa drugim tipovima demencije, osim kod pacijenata sa Alzheimerovim tipom demencije.

Lekar treba pažljivo da razmotri odnos koristi i rizika kod starijih pacijenata sa demencijom pre primene leka Rispolept 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.

Rispolept je indikovano za kratkotrajno lečenje perzistentne agresije kod pacijenata sa umerenom do teškom demencijom Alzheimerovog tipa kao dopuna ne-farmakološkim pristupima lečenja koji su imali ograničenu ili nikakvu efikasnost i kada postoji rizik od samopovređivanja ili povređivanja drugih.

Pacijente treba redovno pratiti i ponovo razmotriti potrebu za nastavkom terapije.

#### Ortostatska hipotenzija

Kako risperidon deluje blokadom alfa-adrenergičkih receptora, može doći do (ortostatske) hipotenzije, naročito u početnoj fazi titriranja doze. Tokom zajedničke upotrebe risperidona i antihipertenzivne terapije tokom post-marketinškog perioda primećena je klinički značajna hipotenzija.

Risplept treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem (na primer, srčana insuficijencija, infarkt miokarda, poremećaji provodnog električnog sistema srca, dehidracija, hipovolemija ili cerebrovaskularno oboljenje) i dozu, kao što je i preporučeno, treba

postepeno titrirati (videti deo 4.2). Ukoliko se kod pacijenta konstatuje hipotenzija, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze.

#### Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze su bili prijavljeni sa antipsihoticima uključujući lek RISPOLEPT. Agranulocitoza je bila prijavljena veoma retko (<1/10000 pacijenata) tokom postmarketinškog perioda.

Pacijente sa istorijom klinički značajnog niskog broja belih krvnih zrnaca (WBC) ili lekom izazvane leukopenije/neutropenije treba pratiti tokom prvih nekoliko meseci terapije i treba uzeti u razmatranje prekid terapije lekom RISPOLEPT ako se uoči prvi znak klinički značajnog pada u broju belih krvnih zrnaca (WBC) u odsustvu drugih uzročnih faktora.

Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog prehlade ili drugih simptoma i znakova infekcije i lečiti ih bez odlaganja kad nastanu takvi simptomi ili znaci. Pacijenti sa teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila <1 x 10<sup>9</sup>/L) treba da prestanu sa uzimanjem leka RISPOLEPT a broj belih krvnih zrnaca (WBC) treba da se prati do oporavka.

#### 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 mogućnost prekidanja terapije svim antipsihoticima.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju psihostimulanse (npr. metilfenidat) i risperidon potreban je oprez, obzirom da se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti prilikom podešavanja doze jednog ili oba leka. Preporučuje se postepeno ukidanje terapije stimulansom (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 povišenim nivoom serumske kreatin fosfokinaze. Kao dodatni znaci mogu se javiti mioglobinurija (rabdomioliza) i akutna renalna insuficijencija. U tom slučaju treba prekinuti lečenje svim antipsihoticima, uključujući i Rispolept.

#### Parkinsonova bolest i demencija sa prisustvom Levijevih telašaca (Lewy body demencija)

Prilikom propisivanja antipsihotika pacijentima sa Parkinsonovom bolešću ili sa *Lewy body* demencijom, uključujući i Rispolept lekari treba da procene odnos rizika i koristi. Parkinsonova bolest se može pogoršati primenom risperidona. Kod obe grupe pacijenata može biti povećan rizik od nastanka neuroleptičkog malignog sindroma, kao i povećana osetljivost prema antipsihotičkim lekovima; ovi pacijenti su bili isključeni iz kliničkih studija. Povećana osetljivost na antipsihotike se manifestuje konfuzijom, umerenom do jakom redukcijom pažnje sa smanjenim osećajem bola, posturalnom nestabilnošću sa čestim padovima, kao i ekstrapiramidalnim simptomima.

#### Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes mellitus ili pogoršanje postojećeg dijabetesa, prijavljeni u toku lečenja lekom Rispolept. U nekim slučajevima, dobijanje na težini je bilo predisponirajući faktor. Ketoacidoza je bila prijavljena veoma retko i retko sa dijabetičnom komom. Savetuje se odgovarajuće praćenje u skladu sa utvrđenim antipsihotičnim vodičima. Bilo koji pacijent koji se leči atipičnim antipsihoticima, uključujući lek Rispolept, se treba pratiti na znake i simptome hiperglikemije (kao što

su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost) i pacijente sa dijabetes melitusom ili sa faktorima rizika od nastanka dijabetes melitusa treba redovno pratiti zbog eventualnog pogoršanja kontrole glukoze.

#### Dobijanje na težini

Značajno povećanje telesne težine prijavljeno je sa upotrebom leka Rispolept. Savetuje se praćenje telesne mase.

#### Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je često neželjeno dejstvo terapije lekom Rispolept. Preporučuje se procena nivoa prolaktina u plazmi kod pacijenata sa dokazima mogućih neželjenim dejstava povezanih sa prolaktinom (npr ginekomastija, menstrualni poremećaji, anovulacija, poremećaj fertiliteta, smanjen libido, erektilna disfunkcija, galaktoreja).

Ispitivanja na kulturama tkiva ukazuju da rast ćelija tumora dojke kod ljudi može biti stimulisan prolaktinom. Iako ne postoji jasna povezanost u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima preporučuje se oprez kod pacijenata sa odgovarajućom medicinskom istorijom bolesti. Rispolept treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa već postojećom hiperprolaktinemijom i kod pacijenata sa prolaktin zavisnim tumorima.

#### Produženje QT intervala

Produženje QT intervala je prijavljivano veoma retko tokom post-marketinškog perioda. Kao i kod drugih antipsihotika, risperidon treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem, porodičnom anamnezom produženja QT intervala, bradikardijom ili elektrolitnim disbalansom (hipokalijemija, hipomagnezijemija), jer se može povećati rizik od nastanka efekata aritmije, kao i kod zajedničke upotrebe risperidona sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval.

#### Epileptični napadi

Preporučuje se oprez kada se lek primenjuje kod pacijenata sa epilepsijom ili kod ostalih stanja koja mogu sniziti prag za konvulzije.

#### Prijapizam

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

#### Regulacija telesne temperature

Nemogućnost organizma da održi normalnu telesnu temperaturu, pripisuje se delovanju antipsihotičkih lekova. Preporučuje se adekvatna nega kada se lek Rispolept propisuje pacijentima koji npr, naporno vežbaju, koji su izloženi ekstremnim vrućinama, koji primaju više lekova za antiholinergičim dejstvom, ili su dehidrirali.

#### Antiemetički efekat

Antiemetički efekat je primećen u toku predkliničkih ispitivanja sa risperidonom. Ovaj efekat, ako se javi kod ljudi, može maskirati znake i simptome predoziranja nekim lekovima ili stanja kao što su intestinalna obstrukcija, *Reye's* sindrom i tumor mozga.

#### Insuficijencija bubrega ili jetre

Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju manju mogućnost za eliminaciju antipsihotičke aktivne frakcije nego odrasli sa normalnom bubrežnom funkcijom. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju povećanu koncentraciju slobodne frakcije risperidona u plazmi (videti deo 4.2).

### Venska tromboembolija

Prijavljeni 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 lekom Rispolept i preduzete preventivne mere.

### Intraoperativni floppy iris sindrom

Intraoperativni floppy iris sindrom (IFIS) je bio primećen tokom operacije katarakte kod pacijenata koji su lečeni lekovima sa alfa 1a- adrenergičnim antagonističkim efektom, uključujući risperidon (videti deo 4.8).

IFIS može povećati rizik nastanka komplikacija oka tokom i nakon operacije. Neophodno je obavestiti oftalmologa pre operacije oka ukoliko uzimate ili ste uzimali lekove sa alfa 1a- adrenergičnim antagonističkim efektom. Potencijalna korist prestanka uzimanja alfa 1-blokirajuće terapije pre operacije katarakte nije ispitana i mora se proceniti u odnosu na rizik od prestanka uzimanja antipsihotičke terapije.

### Pedijatrijska populacija

Pre propisivanja risperidona detetu ili adolescentu sa poremećajem ponašanja potrebno je celokupno obuhvatiti fizičke i socijalne razloge agresivnog ponašanja kao što su bol i neodgovarajući zahtevi okoline.

Sedativni efekat risperidona je potrebno pažljivo pratiti u ovoj populaciji zbog mogućih posledica na sposobnost učenja. Promena vremena primanja leka risperidon može smanjiti efekat sedacije na pažnju dece i adolescenata u vreme nastave.

Upotreba risperidona je povezana sa povećanjem telesne mase i *body mass index*-a (BMI). Preporučuje se merenje telesne mase pre terapije i redovno praćenje telesne mase tokom terapije. Promene u visini bile su u granicama normi prema godinama starosti u dugotrajnim otvorenim kliničkim ispitivanjima. Efekti dugotrajne primene risperidona na polno sazrevanje i visinu nisu adekvatno ispitivani.

Zbog potencijalnog delovanja produžene hiperprolaktinemije na rast i polno sazrevanje dece i adolescenata potrebna je redovna klinička evaluacija endokrinološkog statusa, uključujući merenja visine, težine, polno sazrevanje, praćenje menstrualnog ciklusa i ostale potencijalno prolaktin-zavisne efekte.

Rezultati dobijeni iz male postmarketinške observacione studije pokazali su da su ispitanici starosti između 8-16 godina koji su izloženi risperidonu, bili prosečno za oko 3,0 do 4,8 cm viši od onih koji su dobijali druge atipične antipsihotike. Ova studija nije bila adekvatna za determinisanje da li je izloženost risperidonu imala bilo kakav uticaj na finalnu visinu odrasle osobe, te da li je rezultat bio zbog direktnog efekta risperidona na rast kostiju ili efekta same bolesti na rast kostiju ili je rezultat bolje kontrole same bolesti koja dovodi do povećanja linearnog rasta.

Tokom terapije risperidonom potrebno je sprovođenje redovnih pregleda zbog ekstrapiramidalnih simptoma i ostalih poremećaja pokreta.

Za specifične preporuke o doziranju leka kod dece i adolescenata, videti deo 4.2.



#### Pomoćne supstance:

Film tablete sadrže laktozu. Ukoliko pacijenti imaju retka nasledna oboljenja u vidu intolerancije galaktoze, deficijenciju laktaze ili malapsorpciju glukoze-galaktoze, ne treba da uzimaju ovaj lek.

Film tablete od 2mg sadrže Orange Yellow S (E110), aluminijum lak. Ovaj ekscipijens može izazvati alergijske reakcije.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

### **4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Interakcije povezane sa farmakodinamikom

##### *Lekovi za koje je poznato da produžavaju QT interval*

Kao i kod drugih antipsihotika, preporučuje se oprez kada se risperidon propisuje zajedno sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval, poput antiaritmika (npr., hinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amjodaron, sotalol), tricikličnih antidepresiva (npr. amitriptilin), tetracikličnih antidepresiva (npr. maprotilin), nekih antihistaminika, drugih antipsihotika, nekih antimalarika (npr. hinin i meflohin), te sa lekovima koji uzrokuju disbalans elektrolita (hipokalijemiju, hipomagnezijemiju), bradikardiju ili onima koji inhibiraju hepaticni metabolizam risperidona. Ovaj popis je indikativan i nije konačan.

##### *Lekovi sa delovanjem na centralni nervni sistem i alkohol*

Risperidon treba primenjivati sa oprezom u kombinaciji sa drugim lekovima koji deluju na centralni nervni sistem, posebno sa alkoholom, opijatima, antihistaminicima i benzodijazepinima zbog povećanog rizika od sedacije.

##### *Levodopa i agonisti dopamina*

Rispolept može da antagonizuje efekte levodope i ostalih dopaminskih agonista. Ako se ova kombinacija smatra neophodnom, posebno u završnom stadijumu Parkinsonove bolesti, trebalo bi propisati najnižu efikasnu dozu svakog leka.

##### *Lekovi sa hipotenzivnim efektima*

Nakon stavljanja leka na tržište primećena je klinički značajna hipotenzija kod istovremene primene risperidona i antihipertenzivne terapije.

##### *Psihostimulansi*

Kombinovana primena psihostimulanasa (npr. metilfenidata) sa risperidonom može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma nakon izmene u jednoj ili obema terapijama (videti odeljak 4.4).

##### *Paliperidon*

Istovremena primena oralnog risperidona (leka Rispolept) sa paliperidonom se ne preporučuje, s obzirom da je paliperidon aktivni metabolit risperidona, pri čemu bi kombinacija oba leka mogla da dovede do aditivne izloženosti aktivnoj frakciji sa antipsihotičnim efektom.

#### Interakcije povezane sa farmakokinetikom

Hrana ne utiče na apsorpciju leka Rispolept.

Risperidon se uglavnom metaboliše putem CYP2D6 i u manjoj meri putem CYP3A4. 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 da utiču na farmakokinetiku aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom.

#### *Snažni CYP2D6 inhibitori*

Istovremena primena leka Rispolept sa snažnim CYP2D6 inhibitorima može da poveća koncentracije risperidona u plazmi, ali manje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Više doze snažnog CYP2D6 inhibitora mogu da povećaju koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom (npr. paroksetin, videti niže). Očekuje se da drugi CYP2D6 inhibitori, poput hinidina, mogu da utiču na koncentracije risperidona u plazmi na sličan način. Kada se započinje ili prekida istovremena primena paroksetina, hinidina ili drugog snažnog CYP2D6 inhibitora, naročito pri višim dozama, lekar mora ponovo da proceni doziranje leka Rispolept.

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

Istovremena primena leka Rispolept sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp inhibitorom može bitno da poveća koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom u plazmi. Prilikom započinjanja ili prekida istovremene primene itakonazola ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp inhibitora, lekar mora ponovo da proceni doziranje leka Rispolept.

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

Istovremena primena leka Rispolept sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp induktorima može da smanji koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom u plazmi. Prilikom započinjanja ili prekida istovremene primene karbamezepina ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp induktora, lekar mora ponovo da proceni doziranje leka Rispolept. CYP3A4 induktori iskazuju svoj efekat u zavisnosti od vremena i može da bude potrebno najmanje dve nedelje do postizanja maksimalnog efekata nakon uvođenja lečenja. Isto tako, nakon prekida lečenja, može da bude potrebno najmanje dve nedelje do prestanka efekta CYP3A4 indukcije.

#### *Lekovi koji se snažno vezuju za proteine*

Kada se lek Rispolept uzima zajedno sa lekovima koji se snažno vezuju za proteine, nema klinički značajnog premeštanja bilo kojeg od lekova sa proteina plazme.

Za lek koji se istovremeno primenjuje, mora da se pročita odgovarajući deo informacija o putu metabolizma i mogućoj potrebi prilagođavanja doze.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih. Relevantnost rezultata iz ovih ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenta nije poznata.

Istovremena primena psihostimulansa (npr. metilfenidata) sa lekom Rispolept kod dece i adolescenata nije promenila farmakokinetiku i efikasnost leka Rispolept.

#### Primeri

Primeri lekova koji potencijalno mogu da stupe u interakciju ili za koje se pokazalo da ne stupaju u interakciju sa risperidonom su navedeni ispod:

#### Efekti drugih lekova na farmakokinetiku risperidona

##### Antibiotici:

- eritromicin, umereni inhibitor CYP3A4 i P-gp, ne menja farmakokinetiku risperidona i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.
- rimfapicin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, smanjio je aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi.

##### Antiholinesteraze:

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

#### Antiepileptici:

- pokazalo se da karbamazepin, snažani induktor CYP3A4 i P-gp, snižava koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom u plazmi. Slični efekti se mogu opaziti sa npr. fenitoinom i fenobarbitalom koji takođe indukuju CYP3A4 hepatske enzime, kao i P-glikoprotein.
- Topiramid je umereno smanjio bioraspodivnost risperidona, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Stoga, ova interakcija verovatno nije od kliničkog značaja.

#### Antimikotici:

- itrakonazol, snažani inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je koncentracije aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi za oko 70%, pri dozama risperidona od 2 do 8 mg/dan.
- ketokonazol, snažani inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je koncentracije risperidona u plazmi i smanjio koncentracije 9-hidroksirisperidona u plazmi.

#### Antipsihotici:

- fenotiazini, mogu da povećaju koncentracije risperidona u plazmi, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

#### Antiviroici:

- Inhibitori proteaze: Nisu dostupni podaci iz formalnog ispitivanja; međutim, budući da je ritonavir snažni inhibitor CYP3A4 i slabi inhibitor CYP2D6, ritonavir i ritonavinom pojačani inhibitori proteaze potencijalno povećavaju koncentracije aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

#### Beta-blokatori:

- neki beta-blokatori mogu da povećaju koncentracije risperidona u plazmi, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

#### Blokatori kalcijumskih kanala:

- verapamil, umereni inhibitor CYP3A4 i p-gp, povećava koncentracije risperidona i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi.

#### Gastrointestinalni lekovi:

- antagonisti H<sub>2</sub>-receptora: cimetidin i ranitidin, oba slabi inhibitori CYP2D6 i CYP3A4, povećavali su bioraspodivnost risperidona, ali samo granično aktivnu frakciju sa antipsihotičnim efektom.

#### SSRI i triciklični antidepresivi:

- fluoksetin, snažani inhibitor CYP2D6, povećava koncentraciju risperidona u plazmi, ali manje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.
- paroksetin, snažani inhibitor CYP2D6, povećava koncentracije risperidona u plazmi, ali pri dozama do 20 mg/dan, manje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Međutim, više doze paroksetina mogu da povećaju koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom.
- triciklični antidepresivi mogu da povećaju koncentracije risperidona u plazmi, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Amitriptilin ne utiče na farmakokinetiku risperidona ili 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

risperidone sa antipsihotičnim efektom. Međutim, doze sertralina ili fluvoksamina više od 100 mg/dan mogu da povećaju koncentracije aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

#### Efekti risperidona na farmakokinetiku drugih lekova

##### Antiepileptici:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku valproata ili topiramata.

##### Antipsihotici:

- aripiprazol, supstrat CYP2D6 i CYP3A4: tablete ili injekcije risperidona nisu uticale na farmakokinetiku sume aripirazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripirazola.

##### Glikozidi digitalisa:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku digoksina.

##### Litijum:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku litijuma.

##### Istovremena primena risperidona i furosevida

- furosemid: videti odeljak 4.4 vezano za povećani mortalitet 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.

Risperidon nije bio teratogen prilikom ispitivanja na životinjama ali su se javili drugi tipovi reproduktivne toksičnosti (videti deo 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Novorođenčad koja su bila izložena antipsihoticima (uključujući Rispolept) tokom trećeg trimestra trudnoće su u riziku od nastanka ekstrapiramidalnih i/ili simptoma apstinencije koja mogu biti različita u ozbiljnosti nakon porođaja. Ovi simptomi kod novorođenčeta mogu uključivati agitaciju, hipertoniju, hipotoniju, tremor, somnolenciju, respiratorni distres ili probleme sa hranjenjem. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Rispolept ne treba koristiti tokom trudnoće, osim u sučajeima kada je to neophodno. Ukoliko je prekid tokom trudnoće neophodan, terapiju ne treba prekinuti naglo.

##### Dojenje

U ispitivanjima na životinjama, pokazano je da se risperidon i 9-hidroksi-risperidon izlučuju u mleko. Takođe je pokazano da se risperidon i 9-hidroksirisperidon u maloj količini izlučuju i u humano mleko. Ne postoje dostupni podaci o neželjenim dejstvima risperidona kod odojčadi. Stoga, Rispolept treba primenjivati u toku dojenja samo u slučaju da je korist od dojenja veća od potencijalnog rizika za odojče.

##### Plodnost

Kao i sa drugim lekovima koji antagonizuju D2 receptore, lek Rispolept povećava nivo prolaktina. Hiperprolaktinemija može da suprimira hipotalamički GnRH, dovodeći do smanjene pituitarne sekrecije gonadotropina. Ovo, zauzvrat, može inhibirati reproduktivnu funkciju smanjenjem gonadalne steroidogeneze i kod ženskih i kod muških pacijenata.

Relevantni efekti nisu uočeni u pretkliničkim ispitivanjima.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Risperidon može umereno ili jako uticati na sposobnost vožnje i upotrebe mašina zbog potencijalnog dejstva na nervni sistem i vid (videti deo 4.8).

Stoga, pacijente treba upozoriti da ne voze i da ne upravljaju mašinama sve dok se ne proceni njihova individualna osetljivost na lek.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva leka (incidenca više od 10%) su: Parkinsonizam, sedacija/somnolencija, glavobolja i insomnija.

Neželjena dejstva koja su se pozakala da su dozno zavisna su uključivala parkinsonizam i akatiziju.

Sledeća neželjena dejstva leka su bila prijavljivana tokom kliničkih ispitivanja i post-marketinškog perioda sa risperidonom pri čemu je učestalost procenjena iz kliničkih ispitivanja sa lekom RISPOLEPT. Korišćeni su sledeći termini i učestalost: 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 nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U svakoj grupi, učestalost je prikazana po opadajućem redosledu:

Sistem klase organa	Neželjene reakcije na lek					
	Učestalost					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<b>Infekcije i infestacije</b>		pneumonija, infekcija gornjeg respiratornog trakta, bronhitis, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta, infekcija uha, influenza	infekcija respiratornog trakta, zapaljenje mokraćne bešike, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, infekcija, lokalizovana infekcija, virusna infekcija, akroderamtitis	infekcija		
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>			neutropenija, smanjen broj belih krvnih zrnaca, trombocitopenija, anemija, snižen hematokrit,	agranulocitoza <sup>c</sup>		

			povećanje broja eozinofila			
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>			hipersenzitivnost	anafilaktička reakcija <sup>c</sup>		
<b>Endokrini poremećaji</b>		hiperprolaktinemija <sup>a</sup>		neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, glukoza u urinu		
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		povećanje telesne težine, povećanje apetita, smanjenje apetita	dijabetes melitus <sup>b</sup> , hiperglikemija, polidipsija, smanjenje telesne mase, anoreksija, povećanje holesterola u krvi	Intoksikacija vodom <sup>c</sup> , hipoglikemija, hiperinsulinemija <sup>c</sup> , povećanje triglicerida u krvi	Dijabetična ketoacidoza	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Insomnija <sup>d</sup>	poremećaji spavanja, agitacija, depresija, uznemirenost	manija, stanje zbunjenosti, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, somnambulizam, poremećaj ishrane u vezi sa spavanjem, zaravnjen afekat, anorgazmija		
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	sedacija/somnolencija, Parkinsonizam <sup>d</sup> , glavobolja	akatzija <sup>d</sup> , distonija <sup>d</sup> , vrtoglavica, diskinezija <sup>d</sup> , tremor	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, nemogućnost odgovora na stimulus <sup>c</sup> , gubitak svesti, snižen prag svesti, konvulzije <sup>d</sup> , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, posturalna	neuroleptički maligni sindrom, dijabetična koma, titubacija glave, cerebrovaskularni poremećaj		

			vrtočlavinica, poremećaj pažnje, poremećaj govora, disgeuzija, hipoestezija, parestezija			
<b>Poremećaji oka</b>		zamućen vid, konjuktivitis	fotofobija, suvo oko, povećana lakrimacija, okularna hiperemija	glaukom, poremećaj pokreta oka, kolutanje očima, kraste na ivicama kapaka, <i>floppy iris</i> sindrom (intraoperativ ni) <sup>c</sup>		
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			Vertigo, tinitus, bol u uhu			
<b>Kardiološki poremećaji</b>		tahikardija	atrijalna fibrilacija, atrivenrtikula rni blok, poremećaj sprovođenja, produžen QT interval na elektrokardio gramu, bradikardija, abnormalni elektrokardio gram, palpitacije	sinusna aritmija		
<b>Vaskularni poremećaji</b>		hipertenzija	hipotenzija, orthostatska hipotenzija crvenilo	plućna embolija, venska tromboza		
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinal ni poremećaji</b>		dispnea, faringolaringe alni bol, kašalj, epistaksa, nazalna kongestija	aspiraciona pneumonija, pulmonarna kongestija, kongestija respiratornog trakta, pukoti,	sindrom apnee u snu, hiperventilaci ja		

			zviždanje, disfonija, respiratorni poremećaji			
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		abdominalni bol, nelagodnost u stomaku, povraćanje, mučnina, opstipacija, dijareja, dispepsija, suva usta, zubobolja	fekalna inkontinencija, fekalom, gastroenteritis, disfagija, nadutost	pankreatitis, intestinalna opstrukcija, otečen jezik zapaljenje usana	ileus	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		osip, eritem	urtikarija, svrab, alopecija, hiperkeratoza, ekcem, suva koža, diskoloracija kože, akne, poremećaj kože, kožne lezije seboroični dermatitis	erupcija izazvana lekom, perut	angioedem	<i>Stevens- Johnson- ov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza<sup>c</sup></i>
<b>Poremećaji mišićnog, vezivnog i koštanog tkiva</b>		spazam mišića, mišićno koštani bol, bol u leđima, artralgija	povećanje kreatinin fosfokinaze u krvi, abnormalni položaj tela, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, slabost u mišićima, bolovi u vratu	rabdomioliza		
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>		urinarna inkontinencija	polakiurija, urinarna retencija, disurija			
<b>Trudnoća, puerperijum, perinatalna stanja</b>				neonatalni apstinencijalni sindrom <sup>c</sup>		



<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>			erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, amenoreja, poremećaj menstruacije <sup>d</sup> , ginekomastija, galaktoreja seksualna disfunkcija, bol u grudima, nelagodnost u grudima, vaginalni iscedak	prijapizam <sup>c</sup> odložena menstruacija, zastoj mleka, uvećanje grudi, iscedak iz grudi		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		edem <sup>d</sup> , pireksija, bol u grudima, astenija, zamor, bol	edem lica, prehlada, povećana temperatura tela, abnormalni hod, žeđ, nelagodnost u grudnom košu, slabost, osećati se abnormalno, nelagodnost	hipotermija, snižena temperatura tela, hladnoća na perifernim delovima tela, abstinencijalni sindrom, induracija		
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>			povećanje transaminaza, povećanje gama-glutamilttransferaze, povećanje enzima jetre	žutica		
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>		pad	bol tokom davanja injekcije			

<sup>a</sup> Hiperprolaktinemija može u nekim slučajevima da dovede do ginekomastije, menstrualnih poremećaja, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, poremećaja fertiliteta, smanjenog libida, erektilne disfunkcije.

<sup>b</sup> U placebo-kontrolisanim ispitivanjima, dijabetes melitus je prijavljen kod 0,18% pacijenata lečenih risperidonom u odnosu na 0,11% u grupi sa placebom. Ukupna incidenca iz svih kliničkih ispitivanja je bila 0,43% kod svih risperidonom lečenih pacijenata.

<sup>c</sup> Nije primećeno u kliničkim ispitivanjima sa lekom RISPOLEPT ali je primećeno u postmarketinškom periodu sa risperidonom.

<sup>d</sup> Ekstrapiramidalni poremećaji mogu se javiti u obliku: **Parkinsonizma** (salivarna hipersekrecija, mišićno skeletna ukočenost, parkinsonizam, balavljenje, rigidnost mišića nalik zupčaniku, bradikinezija, hipokinezija, lice kao maska, ukočenost mišića, akinezija, nunhalna rigidnost, rigidnost mišića, parkinsonov hod, abnormalni glabelarni refleks, parkinsonički tremor u miru, **akatizija** (akatizija, uznemirenost, hiperkinezija, sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, podrhtavanje mišića, horeoatetoz, atetoz i mioklonus), distonija. **Distonija** se odnosi na distoniju, grč mišića, hipertoniju, tortikolis, nevoljne kontrakcije mišića, kontraktura mišića, blefarospazam, okulogirija, paraliza jezika, facijalni spazam, laringospazam, miotonija, opistotonus, orofaringealni spazam, tetaničko savijanje tela u jednu stranu, spazam jezika i trizmus. Treba naglasiti da širi spektar simptoma koji je uključen ne mora biti ekstrapiramidalnog porekla. **Insomnija** uključuje: inicijalnu insomniju, središnju insomniju; **Konvulzije** uključuju: konvulzije tipa Grand mal; **Poremećaji menstruacije**: iregularne menstruacije, oligomenoreju; **Edem** uključuje: generalizovani edem, periferni edem, elastični edem.

#### Neželjeni efekti zabeleženi sa paliperidon formulacijama

Paliperidon je aktivan metabolit risperidona, iz tog razloga profil neželjenih reakcija ovih lekova (uključujući oba, oralni i injekcioni oblik) je relevantan jedan drugom. U dodatku, gore navedenim neželjenim reakcijama, sledeće neželjene reakcije su bile primećene sa upotrebom paliperidona i može se očekivati da će se javiti sa lekom Rispolept.

#### **Poremećaji srca:**

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije

#### *Produženje QT intervala*

Produženje QT intervala je prijavljivano veoma retko tokom post-marketinškog perioda. Drugi srčani poremećaji koji su prijavljeni pri davanju antipsihotika koji produžuju QT interval uključuju ventrikularnu aritmiju, ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, iznenadnu smrt, srčani zasto i *Torsades de Pointes*.

#### **Venska tromboembolija**

Prilikom uzimanja antipsihotičnih lekova prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze (nepoznata učestalost).

#### **Povećanje telesne mase**

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u trajanju 6 do 8 nedelja u kojoj su učestvovala dve grupe pacijenata sa shizofrenijom od kojih je jedna grupa lečena risperidonom a druga placebo a prema kriterijumu povećanja telesne mase  $\geq 7\%$ , primećena je statistički značajno veća incidenca dobijanja na težini kod pacijenata lečenih lekom Rispolept (18%) u odnosu na pacijente koji su primali placebo (9%). U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja su trajala 3 nedelje u kojima su učestvovali odrasli pacijenti sa akutnom manijom, povećanje telesne mase od  $\geq 7\%$ , je na kraju ispitivanja bilo uporedivo kod grupe koja je primala lek Rispolept (2,5%) i grupe koja je primala placebo (2,4%), dok je kod aktivne kontrolne grupe uočeno malo povećanje (3,5%).

U populaciji dece i adolescenata sa poremećajem ponašanja, u dugotrajnim studijama, srednje povećanje telesne mase je iznosilo 7,3kg nakon 12 meseci terapije. Normalno povećanje telesne mase kod dece od 5 do 12 godina je 3kg do 5kg tokom godinu dana. Dobijanje na težini u periodu od 12 do 16 godina je 3kg do 5kg godišnje kod devojčica, dok dečaci dobijaju na težini 5kg godišnje.

#### Dodatne informacije za posebne populacije

Neželjena dejstva leka koja su prijavljena sa većom incidencom kod starih pacijenata sa demencijom ili pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odraslu populaciju uključuju sledeće:

#### *Stariji pacijenti sa demencijom*

Prolazni ishemijski napad i cerebrovaskularni insult su neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima sa učestalošću 1,4% i 1,5% kod starih pacijenata sa demencijom. Infekcija urinarnog trakta, periferni edem, letargija i kašalj su neželjena dejstva prijavljena sa učestalošću od  $\geq 5\%$  kod starih pacijenata sa demencijom što je najmanje dva puta veća učestalost u odnosu na ostale pacijente.

### *Pedijatrijski pacijenti*

Očekuje se, uopšteno, da učestalost, tip i težina neželjenog dejstva kod dece bude slična kao i kod odraslih.

Sledeći neželjeni efekti su prijavljeni kod pedijatrijskih pacijenata (5 do 17 godina) sa učestalošću od  $\geq 5\%$ , što je najmanje dva puta veća učestalost u odnosu na ostale pacijente: somnolencija, sedacija, zamor glavobolja, povećan apetit, povraćanje, infekcija gornjeg respiratornog trakta, nazalna kongestija, abdominalni bol, vrtoglavica, kašalj, pireksija, tremor, dijareja i enureza.

Dugotrajni efekti terapije risperidonom na seksualno sazrevanje i visinu nisu adekvatno ispitivani (videti deo 4.4 pododeljak "Deca i adolescenti").

### 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  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### *Simptomi*

Opisani znaci i simptomi, uglavnom su posledica pojačanih farmakoloških svojstava leka koja su već poznata. Oni obuhvataju pospanost i sedaciju, tahikardiju i hipotenziju, kao i ekstrapiramidalne simptome. Prilikom predoziranja, zapaženi su slučajevi produženja QT intervala i konvulzije. *Torsade de Pointes* su prijavljeni u slučaju predoziranja lekom Rispolept i paroksetinom.

U slučaju akutnog predoziranja, treba uzeti u obzir i mogućnost njegovog porekla usled istovremene upotrebe većeg broja lekova.

### *Lečenje*

Uspostaviti i održavati disajne puteve i osigurati adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju. Treba razmotriti primenu aktivnog uglja zajedno sa laksativima samo ukoliko je od uzete količine leka prošlo manje od sata. Praćenje kardiovaskularne funkcije treba započeti odmah, što podrazumeva i kontinuirano praćenje EKG-a, kako bi se otkrile moguće aritmije.

Za risperidon nema specifičnog antidota. Stoga, treba primeniti odgovarajuću suportivnu terapiju. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba lečiti odgovarajućim merama, kao što je intravenska infuzija tečnosti i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma, treba dati antiholinergičku terapiju. Pacijenta treba pažljivo nadgledati i pratiti sve dok se ne oporavi.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

## 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa: antipsihotički lekovi**

**ATC kod: N05AX08**

### Mehanizam delovanja

Risperidon je selektivni monoaminiergički antagonist sa jedinstvenim delovanjem. On poseduje visok afinitet za serotonergičke 5HT<sub>2</sub> i dopaminiergičke D<sub>2</sub> receptore. Risperidon se takodje vezuje za alfa<sub>1</sub>-adrenergičke receptore, i sa manjim afinitetom za H<sub>1</sub>-histaminiergičke receptore i alfa-2 adrenergičke receptore. Risperidon nema afiniteta za holiniergičke receptore. Iako je risperidon snažan D<sub>2</sub> antagonist, zbog čega se smatra da poboljšava pozitivne simptome shizofrenije, on manje izaziva depresiju motorne aktivnosti i indukciju katepsije nego klasični antipsihotici. Balansiran centralni serotoninski i dopaminski antagonizam može smanjiti mogućnost za nastanak ekstrapiramidalnih neželjenih efekata i proširiti terapijsku aktivnost na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

### Farmakodinamski efekti

#### *Shizofrenija*

Efikasnost risperidona, u kratkotrajnoj terapiji bolesnika sa shizofrenijom, utvrđena je tokom 4 ispitivanja koja su trajala 4 do 8 nedelja i u kojima je učestvovalo 2500 pacijenta prema DSM IV klasifikaciji. Prema Psihijatrijskoj ocenjujućoj skali (BPRS) dejstvo risperidona je bilo efikasnije od placebo u 6-to nedeljnom placebom kontrolisanom ispitivanju u kome je doza risperidona veća od 10mg/dan davana dva puta dnevno. U 8 nedeljnom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju 4 fiksne doze risperidona su primenjivane 2 puta dnevno (2,6,10,16mg/dan) i u sve četiri grupe rezultati ispitivanja su bili bolji u odnosu na rezultate pacijenata koji su primali placebo prema ukupnom skorom PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) kriterijuma. U sledećem komparativnom kliničkom ispitivanju u kome su upoređivane 5 fiksnih doza risperidona međusobno (1, 4, 8, 12, 16 mg/dan dva puta dnevno, rezultati ispitivanja sa dozama 4,8,16mg/dan su bili bolji u odnosu na rezultate sa primenjenom dozom od 1mg/dan prema ukupnom skorom PANSS kriterijuma. U 4 nedeljnom placebom kontrolisanom uporednom kliničkom ispitivanju rezultati ispitivanja sa dve fiksne doze risperidona (4mg i 8mg/dan jednom dnevno) bili su bolji u odnosu na rezultate u odnosu na grupu koja je primala placebo prema nekoliko PANSS kriterijuma, uključujući ukupni skor prema PANSS kriterijumima i kriterijum odgovora (>20% redukcije u PANSS ukupnom skorom). U dugotrajnom kliničkom ispitivanju u kome su učestvovali odrasli pacijenti sa shizofrenijom podeljeni prema DSM IV kriterijumu za shizofreniju, koji bili su klinički stabilni najmanje 4 nedelje zbog terapije drugih antipsihotika, bili su podeljeni u dve grupe od kojih je jedna primala risperidon 2mg do 8mg jednom dnevno a druga grupa haloperidol, tokom 1 do 2 godine. Pacijenti koji su primali risperidon su imali značajno duže vreme do relapsa u odnosu na pacijente koji su primali haloperidol.

#### *Manične epizode u bipolarnom poremećaju*

Efikasnost monoterapije risperidonom u akutnoj terapiji manične epizode u bipolarnom poremećaju prikazani su tokom 3 dvostuko slepa placebom kontrolisana klinička ispitivanja gde je risperidon primenjivan u vidu monoterapije kod oko 820 pacijenata sa bipolarnim poremećajem na osnovu DSM IV kriterijuma. U sva tri ispitivanja dejstvo risperidona od 1mg do 6mg (početna doza 3mg u dva ispitivanja i 2mg u jednom ispitivanju), je bilo značajno efikasnije u odnosu na placebo što je bio pretnodno određen primarni cilj ispitivanja u odnosu na osnovu, prema YMRS (Young Mania Ratin Scale) kriterijumima. Procenat pacijenata koji imao  $\geq 50$  % smanjenja simptoma prema YMRS (Young Mania Ratin Scale) bio je značajno veći od procenata pacijenata koji su primali placebo. Jedno od tri ispitivanja je uključivalo haloperidol u 9-to nedeljnom dvostruko slepom ispitivanju. Efikasnost je praćena tokom održavanja doze tokom 9 nedelja terapije lekom. Promene na osnovu YMRS (Young Mania Ratin Scale) kriterijuma pokazale su značajno poboljšanje i bile su upoređivane između risperidona i haloperidola u 12 nedelji ispitivanja.

Efikasnost terapije risperidonom kao stabilizatora ponašanja u terapiji maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju prikazani su tokom 2 dvostuko slepa placebom kontrolisana klinička ispitivanja koja su trajala 3 nedelje kod oko 300 pacijenata sa bipolarnim poremećajem na osnovu DSM IV kriterijuma. U prvom tronedeljnom ispitivanju, dejstvo risperidona 1mg do 6mg/dan sa početnom dozom 2mg/dan

koji je primenjen zajedno sa litijumom ili valproatom je bilo efikasnije od pojedinačnog dejstva litijuma ili valproata što je bio prethodno određen primarni cilj ispitivanja u odnosu na YMRS (Young Mania Ratin Scale) kriterijuma u trećoj nedelji ispitivanja. U drugom tronedeljnom ispitivanju dejstvo risperidona 1mg do 6mg/dan sa početnom dozom 2mg/ dan koji je primenjen zajedno sa litijumom, valproatom ili karbamazepinom nije bilo efikasnije od pojedinačnog delovanja litijuma, valproata ili karbamazepina prema YMRS (Young Mania Ratin Scale) kriterijuma. Moguće objašnjenje neuspeha ovog ispitivanja je uticaj karbamazepina na klirens risperidona i 9-hidroksi risperidona, što je vodilo do subterapijskih nivoa risperidona i 9-hidroksi risperidona. Kada su podaci iz grupe koja je primala karbamazepin isključeni iz naknadne analize, dejstvo risperidona koji je primenjen sa litijumom ili valproatom je bilo efikasnije u odnosu na pojedinačno dejstvo litijuma ili valproata u redukciji ukupnog YMRS skora.

#### *Perzistentna agresija kod demencije*

Efikasnost terapije risperidonom u terapiji ponašanja i psiholoških simptoma demencije (BPSD), uključujući i poremećaje ponašanja kao što su agresivnost, psihoza, prekomerna aktivnost ili poremećaj afekta ispitivani su u tri dvostruko slepa placebo kontrolisana ispitivanja kod 1150 starih pacijenata sa umerenom do teškom demencijom. U jednom ispitivanju primenjena je fiksna doza risperidona od 0,5mg 1mg, 2mg /dan. U druga dva ispitivanja primenjena je fleksibilna doza risperidona u kojoj je jednoj grupi pacijenata davana doza risperidona od 0,5mg do 4mg/dan , a drugoj 0,5mg do 2mg/dan. Risperidon je pokazao statistički značajnu i klinički važnu efikasnost u terapiji agresivnosti i manje konzistentnu efikasnost u terapiji agitacije i psihoze kod starih pacijenata sa demencijom (upoređivano je BEHAVE-AD skalom i CMAI skalom). Terapijski efekat risperidona je bio nezavistan od MMSE skora (Mini Mental State Examination) i posledično od težine demencije; od sedativnih karakteristika risperidona; od prisustva ili odsustva psihoze; od tipa demencije, Alzheimerove, vaskularne ili mešane. (videti takođe deo 4.4)

#### Pedijatrijska populacija

##### *Poremećaji ponašanja*

Efikasnost risperidona u kratkotrajnom lečenju poremećaja ponašanja ispitivana je u dva dvostruko slepa placebo kontrolisana klinička ispitivanja kod 240 pacijenata starosti od 5 do 12 godina sa dijagnozom poremećaja ponašanja i intelektualnim sposobnostima ispod prosečnih ili mentalnom retardacijom dijagnostikovanoj u skladu sa kriterijumima DSM-IV. U dva ispitivanja, dejstvo risperidona, koji je primenjen u dozi 0,02 do 0,06mg/kg/dan, je bio značajno efikasnije od dejstva placeba u odnosu na prethodno određen primarni cilj ispitivanja prema N-CBRF (Nisoger-Child Behavior Rating Form) kriterijumima u šestoj nedelji.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Rispolept, oralni rastvor je bioekvivalentan Rispolept, film tabletama.

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

#### Resorpcija

Risperidon se kompletno resorbuje posle oralne primene, dostižući maksimalne koncentracije u plazmi u toku 1-2 sata. Apsolutna oralna raspoloživost risperidona je 70% (CV=25%). Relativna oralna raspoloživost risperidona iz tablete je 94%(CV=10%) u odnosu na rastvor. Hrana ne utiče na resorpciju, pa se Rispolept može uzimati sa ili bez obroka. Ravnotežne koncentracije risperidona se postižu u toku jednog dana kod većine pacijenata. Stabilne ravnotežne koncentracije 9-hidroksi-risperidona se dostižu za 4-5 dana.

#### Distribucija

Risperidon se brzo distribuira. Volumen distribucije je 1-2 l/kg. U plazmi, risperidon se vezuje za albumin i alfa1-kiselu glikoprotein. Vezivanje risperidona za proteine plazme iznosi 90%, a 9-hidroksirisperidona 77%.

### Biotransformacija i eliminacija

Risperidon se metaboliše preko CYP2D6 do 9-hidroksi-risperidona, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksi-risperidon čine zajedno aktivnu antipsihotičku frakciju. CYP2D6 podložan je genetskom polimorfizmu. Vrlo brzi CYP2D6 metabolizatori brzo razgrađuju risperidon do 9-hidroksi-risperidona, dok ga spori CYP2D6 prevode mnogo sporije. I pored toga što je u slučaju brzih metabolizatora koncentracija risperidona u odnosu na 9-hidroksi-risperidon niža, farmakokinetika risperidona i 9-hidroksi-risperidon (odnosno aktivne antipsihotičke frakcije), nakon primene jedne i više doza, je udružena i slična kod brzih i sporih CYP2D6 metabolizatora.

Drugi metabolički put risperidona je N-dealkilacija. *In vitro* ispitivanja na mikrozomima jetre ljudi, pokazala su da klinički relevantna koncentracija risperidona ne inhibira značajnije metabolizam lekova koji se odvija preko izozima citohroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. Sedam dana nakon primene urinom se eliminiše oko 70%, a fecesom 14% od unete doze. U urinu, risperidon i 9-hidroksi-risperidon čine 35-45%, a preostali deo neaktivni metaboliti. Nakon oralne primene kod psihotičnih pacijenata, poluvreme eliminacije risperidona je oko 3 stata. Poluvreme eliminacije 9-hidroksi-risperidona i aktivne antipsihotičke frakcije je 24 sata.

### Linearnost

Koncentracije risperidona u plazmi su dozno zavisne u rasponu terapijskih doza.

### Starije osobe, oštećenje funkcije jetre i bubrega

Farmakokinetička studija posle primene pojedinačne doze oralnog risperidona, pokazala je kod starijih osoba u proseku 43% više koncentracija aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi, 38% duže poluvreme eliminacije i smanjen klirens aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom za 30%.

Kod odraslih osoba sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega klirens aktivne frakcije je bio ~48% klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba. Kod odraslih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega klirens aktivne frakcije je bio ~31% klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba. Poluvreme eliminacije aktivne frakcije je bilo 16,7 h kod mladih odraslih osoba, 24,9 h kod odraslih osoba sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (ili ~1,5 puta duže u odnosu na mlade odrasle osobe) i 28,8 h kod onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (ili ~1,7 puta duže u odnosu na mlade odrasle osobe).

Koncentracije risperidona u plazmi bile su normalne kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, ali je srednja vrednost slobodne frakcije risperidona u plazmi bila uvećana za oko 37,1%.

Klirens i poluvreme eliminacije risperidona i aktivne frakcije kod odraslih osoba sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre nakon oralne primene, nisu bili značajno drugačiji u odnosu na iste parametare kod mladih zdravih odraslih osoba.

### Pedijatrijski pacijenti

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

### Pol, rasa, pušenje

Pol, rasa i pušenje ne utiču na farmakokinetiku risperidona ni na aktivnu antipsihotičku frakciju.

### 5.3. Predklinički podaci o bezbednosti leka

U (sub)hroničnim ispitivanjima toksičnosti, u kojima je doziranje započeto na polno nezrelim pacovima i psima, dozno-zavisni efekat je zapažen na muškim i ženskim polnim organima i mlečnim žlezdama. Ovi efekti su dovedeni u vezu sa povećanim nivoom prolaktina u serumu, kao posledice supresivnog delovanja risperidona na dopamin D2-receptore. Dodatno, ispitivanja sa kulturama tkiva ukazuju da je ćelijski rast tumora dojke kod ljudi možda stimulisan prolaktinom.

U ispitivanjima toksičnosti na mladim pacovima tretiranih oralnim risperidonom, primećen je povećan mortalitet mladunčadi i kašnjenje fizičkog razvoja. U 40-to nedeljnom ispitivanju sa mladim psima tretiranim oralnim risperidonom, kasnilo je seksualno sazrevanje. Na osnovu PIK, na rast dugih kostiju kod pasa nije uticala doza 4 puta većia od maksimalne humane oralne doze kod adolescenata (1,5mg/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 bilo teratogen kod pacova i miševa. Kod reproduktivnih ispitivanja na pacovima sa risperidonom neželjeni efekti su se ogledali u vidu izmena ponašanja roditelja, težinu na rođenju i preživljavanje potomka. Kod pacova, intrauterina izloženost risperidonu je bila udružena sa kognitivnim deficitima u odraslom dobu. Drugi dopaminski antagonisti, kada se primenjuju skotnim životinjama izazvali su negativne efekte na učenje i motorni razvoj kod potomka. Risperidon nije bio genotoksičan prilikom testiranja. Kog oralnih kancerogenih ispitivanja sa risperidonom na miševima i pacovima, javilo se povećanje pituitarne žlezde (miš), adenom endokrinog pankreasa (pacov), i adenomi dojki (kod obe vrste). Ovi tumori mogu biti povezani sa produženim dopamin D2 antagonizmom i hiperprolaktinemijom. Povezanost ovih nalaza između pacova i ljudi nije poznata. *In vitro* i *in vivo*, animalni modeli pokazuju da visoke doze risperidona mogu izazvati produženje QT intervala, što je teoretski bilo povezano sa povećanim rizikom od nastanka *Tosade de Pointes* kod pacijenata.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Rispolept, 1mg, film tablete:

*Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;

skrob, kukuruzni;

celuloza, mikrokristalna (E460);

hipromeloza (E464);

magnezijum-stearat;

silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;

natrijum-laurilsulfat;

*Film tablete:*

hipromeloza (E464);

propilenglikol (E490)

Rispolept, 2mg, film tablete:

*Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;

skrob, kukuruzni;

celuloza, mikrokristalna (E460);

hipromeloza (E464);

magnezijum-stearat;  
silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;  
natrijum-laurilsulfat;

*Film tablete:*

hipromeloza (E464);  
propilenglikol (E490);  
talk (E553B);  
titan-dioksid (E 171);  
Orange Yellow S (E110), aluminijum lak

Rispolept, 3mg, film tablete:

*Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;  
skrob, kukuruzni;  
celuloza, mikrokristalna (E460);  
hipromeloza (E464);  
magnezijum-stearat;  
silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;  
natrijum-laurilsulfat;

*Film tablete:*

Hipromeloza (E464);  
Propilenglikol (E490);  
Talk (E553B);  
titan-dioksid (E 171);  
Quinoline Yellow (E104);

Rispolept, 4mg, film tablete:

*Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;  
skrob, kukuruzni;  
celuloza, mikrokristalna (E460);  
hipromeloza (E464);  
magnezijum-stearat;  
silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;  
natrijum-laurilsulfat;

Film tablete:

Hipromeloza (E464);  
Propilenglikol (E490) ;  
Talk (E553B);  
titan-dioksid (E 171);  
Quinoline Yellow (E104);  
Indigotindisulfonat aluminijum lak (E132)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Rispolept, film tablete: nije poznato

## **6.3. Rok upotrebe**

Rispolept, film tablete: 3 godine.



#### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne upotrebljavati nakon isteka roka upotrebe naznačenog na blisteru, foliji, kartonu. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan u mesecu.

#### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je PVC/LDPE/PVDC-aluminijumski blister sa po 10 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, koja sadrži 2 blistera (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

#### **6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Nema posebnih zahteva.

Odlaganje i uništavanje materijala se vrši u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE I PROIZVOĐAČ**

Nosilac dozvole: PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN CILAG KFT BEOGRAD, Beograd - Novi Beograd, Omladinskih brigada 88b

Proizvođač: JANSSEN-CILAG S.P.A. Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina Italija

### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Rispolept film tablete 20 x 1 mg - 515-01-01082-18-001

Rispolept film tablete 20 x 2 mg - 515-01-01083-18-001

Rispolept film tablete 20 x 3 mg - 515-01-01084-18-001

Rispolept film tablete 20 x 4 mg - 515-01-01085-18-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Datum prve dozvole:

RISPOLEPT tablete 20 x 1 mg - 12.12.1997.

RISPOLEPT tablete 20 x 2 mg - 12.12.1997.

RISPOLEPT tablete 20 x 3 mg - 12.12.1997.

RISPOLEPT tablete 20 x 4 mg - 12.12.1997.

Datum poslednje obnove dozvole:

Rispolept film tablete 20 x 1 mg - 15.03.2019.

Rispolept film tablete 20 x 2 mg - 15.03.2019.

Rispolept film tablete 20 x 3 mg - 15.03.2019.

Rispolept film tablete 20 x 4 mg - 15.03.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2023.