

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Risperidone Grindeks 0,5 mg potahované tablety  
Risperidone Grindeks 1 mg potahované tablety  
Risperidone Grindeks 2 mg potahované tablety  
Risperidone Grindeks 3 mg potahované tablety  
Risperidone Grindeks 4 mg potahované tablety  
Risperidone Grindeks 6 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,5 mg risperidonu.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg risperidonu.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg risperidonu.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg risperidonu.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg risperidonu.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 6 mg risperidonu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 0,5mg potahovaná tableta obsahuje 73,5 mg laktózy.  
Jedna 1mg potahovaná tableta obsahuje 73 mg laktózy.  
Jedna 2mg potahovaná tableta obsahuje 146 mg laktózy a oranžovou žlut' FCF (E 110).  
Jedna 3mg potahovaná tableta obsahuje 219 mg laktózy.  
Jedna 4mg potahovaná tableta obsahuje 292 mg laktózy a tartrazin (E 102).  
Jedna 6mg potahovaná tableta obsahuje 438 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Risperidone Grindeks 0,5 mg je růžová kulatá bikonvexní potahovaná tableta. Velikost tablety: přibližně 6 mm x 3 mm.

Risperidone Grindeks 1 mg je bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta. Velikost tablety: přibližně 7 mm x 3 mm.

Risperidone Grindeks 2 mg je oranžová kulatá bikonvexní potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Velikost tablety: přibližně 8 mm x 4 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Risperidone Grindeks 3 mg je béžová kulatá bikonvexní potahovaná tableta. Velikost tablety: přibližně 9 mm x 5 mm.

Risperidone Grindeks 4 mg je žlutozelená kulatá bikonvexní potahovaná tableta s dvojitou půlicí rýhou na jedné straně. Velikost tablety: přibližně 11 mm x 4 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Risperidone Grindeks 6 mg je nahnědlá kulatá bikonvexní potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Velikost tablety: přibližně 12 mm x 5 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Risperidone Grindeks je indikován k léčbě schizofrenie.

Risperidone Grindeks je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod provázejících bipolární poruchy.

Risperidone Grindeks je indikován ke krátkodobé léčbě (do 6 týdnů) přetrvávající agresivity u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí, kteří neodpovídají na nefarmakologické postupy a u kterých hrozí riziko sebepoškození nebo poškození ostatních.

Risperidone Grindeks je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě (do 6 týdnů) přetrvávající agresivity při poruchách chování u dětí od 5 let a dospívajících s podprůměrnými intelektuálními funkcemi nebo mentální retardací diagnostikovanými na základě DSM-IV kritérií, u kterých závažnost agresivity nebo jiné formy disruptivního chování vyžadují farmakologickou léčbu. Farmakologická léčba musí být součástí rozsáhlého léčebného programu, který zahrnuje i psychosociální a vzdělávací intervenci. Doporučuje se, aby byl risperidon předepsán specialistou v dětské neurologii a psychiatrii pro děti a dospívající nebo lékařem, který je dobře seznámen s léčbou disruptivních poruch chování dětí a dospívajících.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

#### Schizofrenie

##### *Dospělí*

Risperidone Grindeks je možné užívat jednou nebo dvakrát denně.

Léčba se zahajuje dávkou 2 mg risperidonu denně. Druhý den je možné dávku zvýšit na 4 mg. Tuto dávku lze ponechat nezměněnou nebo ji v případě potřeby dále individuálně upravovat. Pro většinu pacientů činí optimální denní dávka 4 až 6 mg. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrační fáze a nižší úvodní a udržovací dávka.

Dávky nad 10 mg denně neprokázaly ve srovnání s nižšími dávkami vyšší účinnost a mohou vést ke zvýšenému výskytu extrapyramidových příznaků. Bezpečnost dávek nad 16 mg denně nebyla ověřena, a proto se tyto dávky nedoporučují.

##### *Starší pacienti*

Léčba se zahajuje doporučenou dávkou 0,5 mg dvakrát denně. Toto dávkování lze individuálně přizpůsobovat zvyšováním o 0,5 mg dvakrát denně na 1 až 2 mg dvakrát denně.

##### *Pediatrická populace*

Vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti se risperidon nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let se schizofrenií.

### Manické epizody u bipolární poruchy

##### *Dospělí*

Risperidone Grindeks má být užíván jednou denně, s úvodní dávkou 2 mg risperidonu. Tuto dávku lze v případě potřeby individuálně upravovat zvyšováním o 1 mg denně, avšak ne v kratších než 24hodinových intervalech. Risperidon může být podáván ve flexibilních dávkách v rozmezí od 1 do 6 mg denně tak, aby u každého pacienta byla optimalizována hladina účinnosti a snášenlivosti. Denní dávky nad 6 mg risperidonu nebyly u pacientů s manickými epizodami zkoušeny.

Jako u každé symptomatické léčby musí být pokračování léčby přípravkem Risperidone Grindeks průběžně přehodnocováno a odůvodňováno.

##### *Starší pacienti*

Doporučená úvodní dávka je 0,5 mg dvakrát denně. Tuto dávku lze individuálně upravovat o 0,5 mg dvakrát denně do dávky 1 až 2 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že jsou klinické zkušenosti s podáváním starším pacientům omezené, doporučuje se zvýšená opatrnost.

#### *Pediatrická populace*

Vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti se nedoporučuje podávat risperidon dětem a dospívajícím do 18 let s bipolární manickou poruchou.

#### Přetrvávající agresivita u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí

Doporučuje se úvodní dávka 0,25 mg perorálního roztoku dvakrát denně. Perorální roztok je léková forma doporučená k podání dávky 0,25 mg. Tato dávka může být v případě potřeby individuálně upravena zvýšením o 0,25 mg dvakrát denně, ne častěji než každý druhý den. Pro většinu pacientů je optimální dávka 0,5 mg dvakrát denně. Někteří pacienti však mohou profitovat z dávky až 1 mg dvakrát denně.

U pacientů s přetrvávající agresivitou při Alzheimerově demenci se Risperidone Grindeks nemá používat déle než 6 týdnů. Během léčby je zapotřebí pacienty často a pravidelně hodnotit a přehodnocovat potřebu pokračování léčby.

#### Poruchy chování

##### *Děti a dospívající od 5 do 18 let*

U pacientů vážících  $\geq 50$  kg se doporučuje úvodní dávka 0,5 mg jednou denně. Tuto dávku je možné v případě potřeby individuálně upravovat zvyšováním o 0,5 mg jednou denně, ne častěji než každý druhý den. Optimální dávka pro většinu pacientů je 1 mg jednou denně. Avšak pro některé pacienty může být efektivní dávka 0,5 mg jednou denně, zatímco pro jiné může být nutná dávka 1,5 mg jednou denně.

U pacientů vážících  $< 50$  kg se doporučuje úvodní dávka 0,25 mg perorálního roztoku jednou denně. Perorální roztok je léková forma doporučená k podání dávky 0,25 mg. Tato dávka může být v případě potřeby individuálně upravována zvyšováním o 0,25 mg jednou denně, ne častěji než každý druhý den. Optimální dávka pro většinu pacientů představuje 0,5 mg jednou denně. Avšak pro některé pacienty může být efektivní dávka 0,25 mg jednou denně, zatímco pro jiné může být nutná dávka 0,75 mg perorálního roztoku jednou denně. Perorální roztok je léková forma doporučená k podání dávky 0,75 mg.

Jako u každé symptomatické léčby musí být pokračování léčby přípravkem Risperidone Grindeks průběžně přehodnocováno a odůvodňováno.

Risperidone Grindeks se nedoporučuje používat u dětí do 5 let, protože u dětí do 5 let s touto diagnózou nejsou žádné zkušenosti s podáváním.

#### Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin vykazují nižší schopnost eliminovat účinnou antipsychotickou složku než dospělí s normální funkcí ledvin. Pacienti s poruchou funkce jater vykazují zvýšené plazmatické koncentrace volné frakce risperidonu.

Nezávisle na indikaci má být u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater úvodní a následné dávkování sníženo na polovinu a titrace dávky má být pomalejší.

Risperidone Grindeks má být u těchto skupin pacientů užíván s opatrností.

#### Způsob podání

Risperidone Grindeks je určen k perorálnímu podání. Jídlo neovlivňuje absorpci přípravku Risperidone Grindeks.

Při ukončování léčby je doporučeno vysazovat přípravek postupně. Po náhlém vysazení vysokých dávek antipsychotik byly velmi vzácně pozorovány akutní abstinenční příznaky zahrnující nauzeu, zvracení, pocení a nespavost (viz bod 4.8). Může se také objevit návrat psychotických příznaků a byl hlášen výskyt mimovolních poruch pohybu (jako např. akatizie, dystonie a dyskineze).

#### *Převedení z jiných antipsychotik*

Tam, kde je to medicínsky odůvodněné, doporučuje se při zahájení léčby přípravkem Risperidone Grindeks postupné vysazování předchozí léčby. U pacientů, kteří přecházejí z léčby depotními antipsychotiky, se podávání přípravku Risperidone Grindeks zahájí místo další plánované injekce. Potřeba pokračování stávající antiparkinsonické léčby má být pravidelně přehodnocována.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Starší pacienti s demencí

##### *Zvýšení mortality u starších osob s demencí*

V metaanalýze 17 kontrolovaných klinických studií atypických antipsychotik včetně risperidonu byla u starších pacientů s demencí léčených atypickými antipsychotiky ve srovnání s placebem mortalita zvýšena. V placebem kontrolovaných klinických studiích s perorálním risperidonem byla incidence mortality v této populaci 4,0 % u pacientů léčených risperidonem ve srovnání s 3,1 % u skupiny léčené placebem. Poměr odds ratio (95% interval spolehlivosti) byl 1,21 (0,7; 2,1). Průměrný věk (rozmezí) pacientů, kteří zemřeli, byl 86 let (rozmezí 67-100). Údaje ze dvou velkých observačních studií ukázaly, že u starších osob s demencí léčených klasickými antipsychotiky je nepatrně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s osobami, které léčeny nejsou. Neexistují dostatečné údaje, aby bylo možno přesně odhadnout zvýšení tohoto rizika; příčina zvýšeného rizika není známa. Není jasné, do jaké míry lze nálezy zvýšené mortality v observačních studiích spojit s antipsychotiky oproti určitým charakteristikám pacientů.

##### *Souběžné užívání furosemidu*

V placebem kontrolovaných klinických studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byla mortalita ve skupině pacientů léčených furosemidem a risperidonem vyšší (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozpětí 75-97) než při léčbě pouze risperidonem (3,1 %; průměrný věk 84 let, rozpětí 70-96) nebo samotným furosemidem (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozpětí 67-90). Zvýšená mortalita pacientů léčených furosemidem spolu s risperidonem byla pozorována ve dvou ze čtyř klinických studií. Současné užívání risperidonu s dalšími diuretiky (hlavně thiazidovými diuretiky užívanými v nízké dávce) nebylo s podobnými nálezy spojeno.

Nebyl identifikován žádný patofyziologický mechanismus k vysvětlení těchto nálezů a žádný konzistentní vzorec příčiny úmrtí. Této kombinaci je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost a před zahájením léčby posoudit riziko a prospěch léčby stejně jako při kombinované léčbě s jinými silnými diuretiky. U pacientů léčených jinými diuretiky v kombinaci s risperidonem zvýšená mortalita pozorována nebyla. Nezávisle na léčbě byla obecným rizikovým faktorem mortality dehydratace a je proto zapotřebí jí u starších pacientů s demencí důsledně zamezit.

#### Cerebrovaskulární nežádoucí účinky (CerebroVascular Adverse Events, CVAE)

V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích bylo u populace s demencí léčené některými atypickými antipsychotiky pozorováno přibližně trojnásobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Data shromážděná ze šesti placebem kontrolovaných studií s risperidonem provedených převážně u starších pacientů (> 65 let) s demencí ukázala, že CVAE (závažné i nezávažné, kombinované) se vyskytly ve 3,3 % (33/1 009) případů u pacientů léčených risperidonem a v 1,2 % (8/712) případů u pacientů užívajících placebo. Poměr odds ratio (95% interval spolehlivosti) činil 2,96 (1,34; 7,50). Mechanismus pro toto zvýšené riziko není znám. U jiných

antipsychotik nebo jiné populace pacientů není možné toto zvýšené riziko vyloučit. U pacientů se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody musí být přípravek Risperidone Grindeks použit se zvýšenou opatrností.

Riziko výskytu CVAE bylo signifikantně vyšší u pacientů se smíšeným nebo vaskulárním typem demence v porovnání s pacienty s Alzheimerovou demencí. Proto se pacienti s jiným typem demence než Alzheimerovým nemají risperidonem léčit.

Lékaři mají pečlivě posoudit poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Risperidone Grindeks u starších pacientů s demencí a u každého pacienta vzít v úvahu rizikové faktory pro cévní mozkovou příhodu. Pacienti/pečovatelé musí být upozorněni, aby okamžitě ohlásili projevy a příznaky možných CVAE, jako je náhlá slabost nebo znečitlivění tváře, rukou nebo nohou a problémy s řečí nebo zrakem. Je potřeba bez odkladu zvážit všechny léčebné možnosti včetně ukončení léčby risperidonem.

Risperidone Grindeks má být u přetrvávající agresivity u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí použit pouze krátkodobě jako doplněk nefarmakologické léčby, která měla jen omezený nebo žádný účinek, a pokud existuje potenciaální riziko sebepoškození nebo poškození ostatních.

Pacienty je nutno pravidelně kontrolovat a potřebu léčby opakovaně přehodnocovat.

#### Ortostatická hypotenze

Vzhledem k blokádě alfa-aktivity způsobené risperidonem může docházet k (ortostatické) hypotenzii, zvláště během počáteční fáze titrace dávky. V postmarketingových studiích, v nichž byl podáván risperidon a antihypertenziva, byla pozorována klinicky významná hypotenze. Risperidone Grindeks má být pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu, poruchami vedení, dehydratací, hypovolemii nebo cerebrovaskulárním onemocněním) podáván s opatrností a titrace dávky má být postupná, jak je doporučeno výše (viz bod 4.2). V případě výskytu hypotenze je potřeba zvážit snížení dávky.

#### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U antipsychotik včetně risperidonu byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla po uvedení na trh hlášena velmi vzácně (< 1/10 000 pacientů).

Pacienti s anamnézou klinicky signifikantního nízkého počtu leukocytů nebo lékem vyvolané leukopenie/neutropenie mají být během několika prvních měsíců léčby monitorováni a při prvních projevech klinicky signifikantního poklesu leukocytů v nepřítomnosti jiných příčinných faktorů má být zváženo ukončení léčby přípravkem Risperidone Grindeks.

U pacientů s klinicky signifikantní neutropenií má být pečlivě sledována horečka či jiné příznaky či projevy infekce. Při výskytu takových symptomů či projevů mají být neprodleně léčeni. Pacienti se závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů <  $1 \times 10^9/l$ ) mají Risperidone Grindeks vysadit a počet leukocytů má být sledován až do návratu k normálu.

#### Tardivní dyskineze/extrapyramidové příznaky (TD/EPS)

Přípravky s antagonistickým účinkem na dopaminové receptory jsou spojovány s rozvojem tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolními pohyby, především jazyka a/nebo obličeje. Nástup extrapyramidových příznaků je rizikovým faktorem pro tardivní dyskinezi. Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit ukončení podávání všech antipsychotik.

U pacientů užívajících souběžně psychostimulancia (např. methylfenidát) a risperidon je zapotřebí opatrnosti, jelikož při změně medikace jednoho nebo obou léčivých přípravků se mohou objevit extrapyramidové příznaky. Doporučuje se postupné vysazování stimulancií (viz bod 4.5).

### Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při léčbě antipsychotiky byl popsán neuroleptický maligní syndrom projevující se hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchami vědomí a zvýšenými sérovými hladinami kreatinfosfokinázy. Mezi další známky mohou patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní renální selhání. V takovém případě je nutné vysadit všechna antipsychotika, včetně přípravku Risperidone Grindeks.

### Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování antipsychotik, včetně přípravku Risperidone Grindeks, pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (Dementia with Lewy Bodies, DLB) je třeba zvážit možná rizika a přínosy léčby. Risperidon může Parkinsonovu chorobu zhoršit. U obou skupin pacientů může být zvýšeno riziko výskytu neuroleptického maligního syndromu, jakož i riziko zvýšené citlivosti na antipsychotika; tito pacienti byli z klinických studií vyloučeni. Projevy zvýšené citlivosti mohou navíc k extrapyramidovým příznakům zahrnovat zmatenost, otupělost, posturální nestabilitu s častými pády.

### Hyperglykemie a diabetes mellitus

Během léčby risperidonem byla hlášena hyperglykemie, diabetes mellitus a zhoršení již dříve existujícího diabetu. V některých případech bylo hlášeno předchozí zvýšení tělesné hmotnosti, které může být predisponujícím faktorem. Velmi vzácně byla u diabetického kómatu hlášena souvislost s ketoacidózou. Doporučuje se příslušné klinické monitorování v souladu s platnými doporučeními pro léčbu antipsychotiky. U pacientů léčených jakýmkoli atypickým antipsychotikem, včetně přípravku Risperidone Grindeks, je nutné monitorovat příznaky hyperglykemie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost), a pacienty s diabetem mellitus je nutno pravidelně monitorovat z hlediska zhoršení kontroly glukózy.

### Zvýšení tělesné hmotnosti

Při užívání risperidonu byly hlášeny významné přírůstky tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutné pravidelně kontrolovat.

### Hyperprolaktinemie

Během léčby přípravkem Risperidone Grindeks je častým nežádoucím účinkem hyperprolaktinemie. U pacientů s prokázanými nežádoucími účinky spojenými s prolaktinem (např. gynecomastie, menstruační poruchy, anovulace, porucha fertility, snížení libida, erektilní dysfunkce a galaktorea) se doporučuje stanovit hladinu prolaktinu v plazmě.

Studie na tkáňových kulturách naznačují, že růst buněk v lidských tumorech prsu může být stimulován prolaktinem. I když doposud nebyla v klinických a epidemiologických studiích prokázána jasná souvislost s podáváním antipsychotik, doporučuje se u pacientů s touto anamnézou opatrnost. U pacientů s již existující hyperprolaktinemií a u pacientů s prolaktin-dependentními tumory je nutné používat Risperidone Grindeks s opatrností.

### Prodloužení QT intervalu

V postmarketingových studiích bylo velmi vzácně hlášeno prodloužení QT intervalu. Stejně jako u jiných antipsychotik je i při předepisování risperidonu potřeba dbát opatrnosti u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze, při bradykardii nebo poruchách elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hypomagnezemie), protože risperidon může při souběžném užívání přípravků, které prodlužují QT interval, zvýšit riziko arytmiogenního účinku.

### Epileptické záchvaty

Risperidone Grindeks je potřeba používat s opatrností u pacientů s epilepsií nebo jinými stavy potenciálně snižujícími práh pro vznik křečí v anamnéze.

### Priapismus

Kvůli alfa-adrenergním blokačním účinkům risperidonu se během léčby může objevit priapismus.

### Regulace tělesné teploty

Antipsychotikům je přisuzována schopnost narušit snižování tělesné teploty. Pacientům, u kterých dojde k situacím přispívajícím ke zvýšení tělesné teploty, např. intenzivní cvičení, vystavení extrémním teplotám, současná léčba přípravky s anticholinergní aktivitou nebo dehydratace, je při předepisování přípravku Risperidone Grindeks nutno věnovat příslušnou péči.

### Antiemetický účinek

V předklinických studiích s risperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Tento účinek, pokud se vyskytne u lidí, může maskovat projevy a příznaky předávkování některými léky nebo stavy jako je intestinální obstrukce, Reyeův syndrom a nádor na mozku.

### Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší schopnost eliminovat aktivní antipsychotickou frakci než dospělí s normální funkcí ledvin. Pacienti s poruchou funkce jater mají zvýšené plazmatické koncentrace volné frakce risperidonu (viz bod 4.2).

### Žilní tromboembolismus

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (Venous ThromboEmbolism, VTE).

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před zahájením i v průběhu léčby přípravkem Risperidone Grindeks všechny rizikové faktory pro VTE rozpoznány, a následně zavedena preventivní opatření.

### Intraoperační syndrom plovoucí duhovky

U pacientů léčených přípravky s alfa<sub>1a</sub>-adrenergními antagonistickými účinky, včetně přípravku Risperidone Grindeks, byl během operace katarakty pozorován syndrom plovoucí duhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) (viz bod 4.8).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu operace a po operaci. Před operací má být oční chirurg informován o současném i dřívějším užívání přípravků s alfa<sub>1a</sub>-adrenergním antagonistickým účinkem. Potenciální přínos ukončení léčby alfa<sub>1</sub>-blokátorem před operací katarakty nebyl stanoven a musí být porovnán s rizikem ukončení léčby antipsychotiky.

### Pediatrická populace

Před předepsáním risperidonu dítěti nebo dospívajícímu s poruchou chování je nutno pečlivě zhodnotit fyziologické a sociální příčiny agresivního chování, jako je bolest nebo nepatřičné požadavky okolí.

Sedativní účinek risperidonu je nutno u této populace důkladně monitorovat vzhledem k možnému vlivu na schopnost učit se. Změna doby podávání risperidonu může u dětí a dospívajících zmírnit vliv na útlum pozornosti.

Risperidon byl spojován se zvýšením průměrné tělesné hmotnosti a body mass indexu (BMI). Před zahájením léčby se doporučuje změřit výchozí tělesnou hmotnost a dále ji pravidelně sledovat. Změny

výšky v dlouhodobých otevřených extenzních studiích byly v rámci očekávaných norem příslušných věku. Vliv dlouhodobé léčby risperidonem na pohlavní zrání a výšku nebyl dostatečně studován.

Vzhledem k možnému účinku prodloužené hyperprolaktinémie na výšku a pohlavní zralost u dětí a dospívajících je potřeba zvážit pravidelné klinické posouzení endokrinologického stavu, včetně měření výšky, tělesné hmotnosti, pohlavní zralosti, monitorování menstruačního cyklu a jiných účinků potenciálně spojených s prolaktinem.

Výsledky z malé postmarketingové observační studie ukázaly, že jedinci ve věku 8 až 16 let, kteří užívali risperidon, byli v průměru přibližně o 3,0 až 4,8 cm vyšší než ti, kteří užívali jinou atypickou antipsychotickou léčbu. Tato studie nebyla dostatečná ke stanovení, zda měla expozice risperidonu nějaký vliv na konečnou tělesnou výšku v dospělosti, nebo zda byl výsledek způsoben přímým účinkem risperidonu na růst kostí, nebo účinkem základního onemocnění na růst kostí, nebo důsledkem efektivnější kontroly základního onemocnění s následným vzestupem lineárního růstu.

Během léčby risperidonem je nutno provádět pravidelná vyšetření extrapyramidových příznaků a jiných poruch hybnosti.

Specifická doporučení pro dávkování u dětí a dospívajících jsou uvedena v bodě 4.2.

#### Pomocné látky

Potahované tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Potahované tablety o síle 2 mg obsahují barvivo oranžová žluť FCF (E 110). Může způsobit alergické reakce.

Potahované tablety o síle 4 mg obsahují barvivo tartrazin (E 102). Může způsobit alergické reakce.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### **Interakce související s farmakodynamikou**

##### *Léčivé látky prodlužující QT interval*

Stejně jako u jiných antipsychotik je nutná opatrnost při předepisování risperidonu spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika (např. chinidin, disopyramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin), tetracyklická antidepresiva (např. maprotilin), některá antihistaminika, jiná antipsychotika, některá antimalarika (např. chinin a meflochin) a přípravky způsobující poruchu elektrolytové rovnováhy (hypokalemii, hypomagnesemii), bradykardii nebo přípravky, které inhibují metabolismus risperidonu v játrech. Tento seznam je orientační a není vyčerpávající.

##### *Centrálně účinkující léčivé přípravky a alkohol*

Risperidon je nutno používat opatrně v kombinaci s dalšími centrálně účinkujícími látkami, zejména s alkoholem, opioidy, antihistaminiky a benzodiazepiny, a to kvůli zvýšenému riziku sedace.

##### *Levodopa a agonisté dopaminu*

Risperidone Grindeks může zeslabit účinek levodopy a jiných agonistů dopaminu. Je-li tato kombinace nutná, zejména v terminálním stadiu Parkinsonovy choroby, je nutno předepsat nejnižší účinnou dávku obou přípravků.

##### *Léčivé přípravky s hypotenzním účinkem*

V postmarketingovém období byla při souběžném používání risperidonu a antihypertenziv pozorována klinicky významná hypotenze.

##### *Psychostimulancia*



Souběžné užívání psychostimulancií (např. methylfenidát) s risperidonem může po změně jedné léčby nebo obou vést k vzniku extrapyramidových příznaků (viz bod 4.4).

#### *Paliperidon*

Souběžné užívání perorálního přípravku Risperidone Grindeks a paliperidonu se nedoporučuje, protože paliperidon je účinným metabolitem risperidonu a jejich kombinace může vést ke zvýšené expozici antipsychotické frakce.

#### Interakce související s farmakokinetikou

Potrava neovlivňuje absorpci přípravku Risperidone Grindeks.

Risperidon je metabolizován převážně prostřednictvím CYP2D6 a v menší míře prostřednictvím CYP3A4. Jak risperidon, tak i jeho aktivní metabolit paliperidon (9-hydroxyrisperidon) jsou substráty P-glykoproteinu (P-gp). Látky, které ovlivňují aktivitu CYP2D6, nebo silné inhibitory nebo induktory aktivity CYP3A4 a/nebo P-gp mohou mít účinek na farmakokinetiku účinné antipsychotické frakce risperidonu.

#### *Silné inhibitory CYP2D6*

Souběžné podávání přípravku Risperidone Grindeks se silným inhibitorem CYP2D6 může zvýšit plazmatické koncentrace risperidonu, ale méně už koncentrace účinné antipsychotické frakce. Vyšší dávky silného inhibitoru CYP2D6 mohou zvýšit koncentraci účinné antipsychotické frakce risperidonu (např. paroxetin, viz níže). Předpokládá se, že jiné inhibitory CYP2D6, jako je chinidin, mohou mít vliv na plazmatické koncentrace risperidonu podobným způsobem. Při zahájení či ukončení souběžné léčby s paroxetinem, chinidinem nebo jiným silným inhibitorem CYP2D6, zvláště při vyšších dávkách, má lékař dávkování přípravku Risperidone Grindeks přehodnotit.

#### *Inhibitory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu*

Souběžné užívání přípravku Risperidone Grindeks spolu se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo inhibitory P-gp může podstatně zvýšit plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu. Pokud je zahájena nebo ukončena léčba souběžně užívaným itrakonazolem nebo jiným silným inhibitorem CYP3A4 a/nebo P-gp, má lékař dávkování přípravku Risperidone Grindeks přehodnotit.

#### *Induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu*

Souběžné podávání přípravku Risperidone Grindeks se silným induktorem CYP3A4 a/nebo P-gp může snížit plazmatické koncentrace aktivní antipsychotické frakce risperidonu. Při zahájení nebo ukončení souběžného podávání karbamazepinu nebo jiného silného induktoru CYP3A4 a/nebo P-gp má lékař přehodnotit dávkování přípravku Risperidone Grindeks. Induktory CYP3A4 uplatňují svůj účinek časově závislým způsobem a po zavedení může trvat nejméně 2 týdny, než dosáhne maximálního účinku. Naopak po ukončení léčby může pokles indukce CYP3A4 trvat nejméně 2 týdny.

#### *Léčivé přípravky s vysokou vazbou na proteiny*

Pokud je Risperidone Grindeks užíván spolu s léčivými přípravky s vysokou vazbou na proteiny, není klinicky relevantní vytlačení z vazby na plazmatické bílkoviny ani u jednoho z léčivých přípravků.

Při souběžném podávání těchto léčivých přípravků je třeba nahlédnout do příslušných informací o přípravku pro informace o způsobu metabolismu a možné potřebě úpravy dávkování.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Relevance výsledků z těchto studií u pediatrické populace není známa.

Souběžné užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) spolu s risperidonem u dětí a dospívajících neovlivnilo farmakokinetiku a účinnost risperidonu.

## Příklady

Příklady léčivých přípravků, které se mohou potenciálně ovlivňovat nebo u kterých nebyly prokázány interakce s risperidonem, jsou uvedeny níže:

### Účinky ostatních přípravků na farmakokinetiku risperidonu

#### Antibakteriální látky:

- Erythromycin, středně silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, nemění farmakokinetiku risperidonu a účinné antipsychotické frakce.
- Rifampicin, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp, snižuje plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce.

#### Anticholinesterázy:

- Donepezil a galantamin, substráty CYP2D6 i CYP3A4, nevykazují klinicky významný účinek na farmakokinetiku risperidonu ani účinné antipsychotické frakce.

#### Antiepileptika:

- Karbamazepin, silný induktor CYP3A4 a induktor P-gp, prokazatelně snižuje plazmatické koncentrace antipsychotické frakce risperidonu. Podobný účinek může být pozorován např. u fenytoinu a fenobarbitalu, které také indukují jaterní enzymy CYP3A4 i P-glykoprotein.
- Topiramát mírně snižuje biologickou dostupnost risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce. Proto není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

#### Antimykotika:

- Itrakonazol, silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v dávce 200 mg/den zvyšuje při dávce risperidonu 2 až 8 mg/den plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce přibližně o 70 %.
- Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v dávce 200 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu a snižuje plazmatické koncentrace paliperidonu.

#### Antipsychotika:

- Fenothiaziny mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce.

#### Antivirotika:

- Inhibitory proteázy: nejsou dostupné údaje z oficiálního hodnocení, nicméně vzhledem k tomu, že ritonavir je silným inhibitorem CYP3A4 a slabým inhibitorem CYP2D6, mohou ritonavir a ritonavirem posílené inhibitory proteázy zvýšit koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.

#### Betablokátory:

- Některé betablokátory mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce.

#### Blokátory kalciových kanálů:

- Verapamil, středně silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu a účinné antipsychotické frakce.

#### Gastrointestinální přípravky:

- Antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů: cimetidin a ranitidin, slabé inhibitory CYP2D6 i CYP3A4, zvyšují biologickou dostupnost risperidonu, pouze minimálně však zvyšují dostupnost účinné antipsychotické frakce.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a tricyklická antidepresiva:

- Fluoxetin, silný inhibitor CYP2D6, zvyšuje plazmatickou koncentraci risperidonu, méně však účinné antipsychotické frakce.
- Paroxetin, silný inhibitor CYP2D6, zvyšuje plazmatické koncentrace risperidonu, ale při dávce do 20 mg/den méně už koncentrace účinné antipsychotické frakce. Vyšší dávky paroxetinu však mohou zvýšit plazmatické koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.
- Tricyklická antidepresiva mohou zvyšovat plazmatické koncentrace risperidonu, nikoli však účinné antipsychotické frakce. Amitriptylin neovlivňuje farmakokinetiku risperidonu ani účinné antipsychotické frakce.
- Sertralin, slabý inhibitor CYP2D6, a fluvoxamin, slabý inhibitor CYP3A4, v dávce až do 100 mg/den nejsou spojovány s klinicky významnými změnami v koncentracích účinné antipsychotické frakce risperidonu. Nicméně dávky sertralinu nebo fluvoxaminu vyšší než 100 mg/den mohou zvýšit koncentrace účinné antipsychotické frakce risperidonu.

#### Účinky risperidonu na farmakokinetiku ostatních přípravků

##### Antiepileptika:

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku valproátu nebo topiramátu.

##### Antipsychotika:

- Aripiprazol, substrát CYP2D6 a CYP3A4: risperidon v tabletách nebo injekcích neovlivňuje souhrnnou farmakokinetiku aripiprazolu a jeho aktivního metabolitu dehydroaripiprazolu.

##### Digitalisové glykosidy:

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu.

##### Lithium:

- Risperidon neprokázal klinicky významný účinek na farmakokinetiku lithia.

#### Souběžné užívání risperidonu s furosemidem

- Viz bod 4.4 týkající se zvýšené mortality starších pacientů s demencí užívajících souběžně furosemid.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání risperidonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Risperidon nebyl ve studiích na zvířatech teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně risperidonu) existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení, které se mohou lišit v závažnosti i v délce trvání po porodu. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto mají být novorozenci pečlivě monitorováni.

Risperidone Grindeks nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Je-li nutné přerušit léčbu během těhotenství, nesmí se léčba ukončit náhle.

### Kojení

Ve studiích na zvířatech byl risperidon i paliperidon vylučován do mateřského mléka. Bylo prokázáno, že se risperidon a paliperidon vylučují v malém množství také do lidského mateřského mléka. O nežádoucích účincích na kojené děti nejsou dostupné údaje. Proto mají být posouzeny výhody kojení oproti potenciálnímu riziku pro dítě.

### Fertilita

Stejně jako všechny léky antagonizující dopaminové D<sub>2</sub> receptory, Risperidone Grindeks zvyšuje hladinu prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačit GnRH hypotalamu, což může vést ke snížení sekrece gonadotropinu v hypofýze. To pak může inhibovat reprodukční funkci poškozením gonadální steroidogeneze u žen i mužů.

V neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risperidone Grindeks má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem k jeho účinku na nervový systém a účinku na zrak (viz bod 4.8). Pacienty je proto zapotřebí upozornit, aby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje, dokud nebude ověřena jejich individuální vnímavost.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (výskyt  $\geq 10\%$ ) jsou: parkinsonismus, sedace/somnolence, bolest hlavy a nespavost.

Nežádoucími účinky, které se jeví jako závislé na dávce, jsou parkinsonismus a akatizie.

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky risperidonu hlášené z klinických hodnocení a ze zkušeností po uvedení na trh dle kategorií četnosti odhadnutých z klinických studií risperidonu. Používána je následující terminologie a frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek					
	Četnost					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>		pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močových cest, infekce ucha, chřipka	infekce dýchacích cest, cystitida, infekce oka, tonsilitida, onychomykóza, celulitida, lokalizovaná infekce, virová infekce, akarodermatitida	infekce		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			neutropenie, snížení počtu leukocytů, trombocytopenie, anemie, snížení hematokritu, zvýšení počtu eozinofilů	agranulocytóza <sup>c</sup>		
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivita	anafylaktická reakce <sup>c</sup>		
<b>Endokrinní poruchy</b>		hyperprolaktinémie <sup>a</sup>		nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu, přítomnost glukózy v moči		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemie, polydipsie, snížení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	intoxikace vodou <sup>c</sup> , hypoglykemie, hyperinsulinémie <sup>c</sup> , zvýšení hladin triacylglycerolů v krvi	diabetická ketoacidóza	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek					
	Četnost					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie <sup>d</sup>	porucha spánku, agitovanost, deprese, anxieta	mánie, stav zmatenosti, snížení libida, nervozita, noční můry	katatonie, somnabulismus, porucha příjmu potravy spojená se spánkem, otupělost, anorgasmie		
<b>Poruchy nervového systému</b>	sedace/somnolence, parkinsonismus <sup>d</sup> , bolest hlavy	akatzie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , závrať, dyskineze <sup>d</sup> , tremor	tardivní dyskineze, cerebrální ischemie, nereagování na podněty, ztráta vědomí, snížená úroveň vědomí, konvulze <sup>d</sup> , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, porucha rovnováhy, abnormální koordinace, posturální závrať, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestézie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrovaskulární porucha, diabetické koma, titubace závislá na poloze hlavy		
<b>Poruchy oka</b>		rozmazané vidění, konjunktivitida	fotofobie, suché oko, zvýšená tvorba slz, oční hyperemie	glaukom, porucha hybnosti očí, protáčení očí, tvorba krust na kraji očních víček, syndrom plovoucí duhovky (perioperační) <sup>c</sup>		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			vertigo, tinitus, bolest ucha			
<b>Srdeční poruchy</b>		tachykardie	fibrilace síní, atrioventrikulární blokáda, poruchy vedení vzruchu, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (EKG), bradykardie, abnormální EKG, palpitace	sinusová arytmie		
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly	plicní embolie, žilní trombóza		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, kašel, epistaxe, nazální kongesce	aspirační pneumonie, plicní kongesce, kongesce sliznic dýchacích cest, šelest, sípání, dysfonie, respirační porucha	syndrom spánkové apnoe, hyperventilace		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolest břicha, břišní diskomfort, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů	inkontinence stolice, fekalom, gastroenteritida, dysfagie, flatulence	pankreatitida, obstrukce střev, otok jazyka, cheilitida	ileus	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		vyrážka, erytém	kopřivka, pruritus, alopecie, hyperkeratóza, ekzém, suchá kůže, změna zbarvení kůže, akné, seboroická dermatitida, poruchy kůže, kožní léze	poléková vyrážka, lupy	angioedém	Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza <sup>c</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		svalové spasmy, muskuloskeletální bolest, bolest zad, artralgie	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, abnormální držení těla, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolest krční páteře	rhabdomyolýza		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		inkontinence moči	polakisurie, retence moči, dysurie			

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek					
	Četnost					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				syndrom z vysazení léku u novorozenců <sup>c</sup>		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, amenorea, porucha menstruace <sup>d</sup> , gynekomastie, galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů, nepříjemný pocit v prsu, vaginální výtok	priapismus <sup>c</sup> , opoždění menstruace, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů, sekrece z prsů		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		edém <sup>d</sup> , pyrexie, bolest na hrudi, astenie, únava, bolest	edém obličeje, zimnice, zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, žízeň, nepříjemný pocit na hrudi, malátnost, abnormální pocit, diskomfort	hypotermie, snížení tělesné teploty, periferní chlad, syndrom z vysazení léku, indurace <sup>c</sup>		
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení hladin aminotransferáz, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, zvýšení hodnot jaterních enzymů	žloutenka		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pád	procedurální bolest			

- <sup>a</sup> Hyperprolaktinemie může v některých případech vést ke gynekomastii, poruchám menstruace, amenoree, anovulaci, galaktoree, poruše fertility, sníženému libidu, erektilní dysfunkci.
- <sup>b</sup> V placebem kontrolovaných hodnoceních byl diabetes mellitus hlášen u 0,18 % pacientů léčených risperidonem ve srovnání s 0,11 % ve skupině s placebem. Celkový výskyt ze všech klinických hodnocení byl u pacientů léčených risperidonem 0,43 %.
- <sup>c</sup> Nebylo pozorováno v klinických hodnoceních s risperidonem, ale při postmarketingovém používání risperidonu.
- <sup>d</sup> Mohou se objevit extrapyramidové příznaky: **Parkinsonismus** (hypersekrece slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, rigidita ozubeného kola, bradykineze, hypokineze, ztuhlost obličejových svalů, svalové napětí, akineze, ztuhlost šíje, svalová ztuhlost, parkinsonská chůze a abnormální glabellární reflex, parkinsonský klidový tremor), **akatie** (akatie, neklid, hyperkineze a syndrom neklidných nohou), tremor, **dyskineze** (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystonie. **Dystonie** zahrnuje dystonii, hypertonii, torticollis, mimovolní svalové kontrakce, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyrickou krizi, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus. Je nutno poznamenat, že je zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí být nutně extrapyramidového původu. **Insomnie** zahrnuje iniciální insomni, střední insomni. **Konvulze** zahrnují záchvaty typu grand mal. **Menstruační poruchy** zahrnují nepravidelnou menstruaci, oligomenoreu. **Edém** zahrnuje generalizovaný edém, periferní edém, důlkový edém.

#### Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem obsahujících paliperidon

Paliperidon je účinným metabolitem risperidonu, proto se profily nežádoucích účinků obou látek (zahrnující jak perorální, tak injekční lékové formy) prolínají. K výše uvedeným nežádoucím účinkům byly při užívání přípravků s paliperidonem navíc pozorovány následující nežádoucí účinky, které lze očekávat také u risperidonu.

## **Srdeční poruchy**

Syndrom posturální ortostatické tachykardie

### *Účinky třídy*

Podobně jako u jiných antipsychotik byly po uvedení risperidonu na trh hlášeny velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu. Další účinky na srdce spojené s touto skupinou přípravků hlášené u antipsychotik, které prodlužují QT interval, zahrnují ventrikulární arytmií, ventrikulární fibrilaci, ventrikulární tachykardii, náhlou smrt, zástavu srdce a torsade de pointes.

## **Žilní tromboembolismus**

V souvislosti s antipsychotiky byly hlášeny případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy (četnost není známa).

## **Zvýšení tělesné hmotnosti**

Podíl dospělých pacientů se schizofrenií léčených risperidonem a placebem, kteří dosáhli zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$ , byl porovnán v souhrnné analýze 6- až 8týdenních placebem kontrolovaných klinických hodnocení; závěrem bylo statisticky významně větší zvýšení tělesné hmotnosti u pacientů léčených risperidonem (18 %) oproti placebo (9 %). V souhrnné analýze 3týdenních studií u dospělých pacientů s akutní mánií byl výskyt zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  v závěru studie srovnatelný u skupiny s risperidonem (2,5 %) a u skupiny s placebem (2,4 %), a byl mírně vyšší u skupiny s aktivní kontrolou (3,5 %).

V populaci dětí a dospívajících s poruchami chování a jinými disruptivními poruchami chování byl v dlouhodobých klinických studiích průměrný nárůst tělesné hmotnosti 7,3 kg po 12 měsících léčby. Očekávaný přírůstek tělesné hmotnosti normálních dětí mezi 5-12 roky je 3 až 5 kg za rok. Mezi 12-16 rokem je přírůstek tělesné hmotnosti 3 až 5 kg za rok zachován u dívek, zatímco u chlapců je přírůstek přibližně 5 kg za rok.

### Další informace u zvláštních populací

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny s vyšším výskytem u starších pacientů s demencí nebo pediatrických pacientů než u dospělé populace, jsou uvedeny níže:

#### *Starší pacienti s demencí*

U starších pacientů byly v klinických hodnoceních hlášeny jako nežádoucí účinky tranzitorní ischemické ataky s frekvencí 1,4 % a cerebrovaskulární příhody s frekvencí 1,5 %. U starších pacientů s demencí byly dále s frekvencí  $\geq 5\%$  a s nejméně dvojnásobnou frekvencí než u dospělé populace hlášeny následující nežádoucí účinky: infekce močových cest, periferní edém, letargie a kašel.

#### *Pediatrická populace*

Obecně je předpokládáno, že nežádoucí účinky u dětí budou typově podobné těm pozorovaným u dospělých. U pediatrických pacientů (5 až 17 let) byly s frekvencí  $\geq 5\%$  a s nejméně dvojnásobnou frekvencí než v klinických studiích u dospělých hlášeny tyto nežádoucí účinky: somnolence/sedace, únava, bolest hlavy, zvýšení chuti k jídlu, zvracení, infekce horních cest dýchacích, nazální kongesce, bolest břicha, závrať, kašel, pyrexie, tremor, průjem a enuréza.

Vliv dlouhodobé léčby risperidonem na pohlavní zrání a výšku nebyl dostatečně studován (viz bod 4.4, odstavec „Pediatrická populace“).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### *Příznaky*

Všeobecně se jedná o známky a příznaky vyplývající z vystupňování známých farmakologických účinků risperidonu. Patří k nim ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze a extrapyramidové příznaky. Při předávkování byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a konvulze. Torsade de pointes byly hlášeny v souvislosti s kombinovaným předávkováním risperidonem a paroxetinem.

V případě akutního předávkování je zapotřebí zjistit, zda se nejedná o současné předávkování více přípravky.

### *Léčba*

Je nutné zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest a zajistit adekvátní oxygenaci a ventilaci. Je třeba zvážit podání živočišného uhlí společně s laxativem, pokud byl příjem léčivého přípravku před méně než jednou hodinou. Okamžitě je nutno zahájit monitorování kardiovaskulárních funkcí zahrnující nepřetržité sledování EKG, s cílem detekce možných arytmií.

Specifické antidotum přípravku Risperidone Grindeks není známo, proto je zapotřebí zahájit podpurnou léčbu. Hypotenzi a cirkulační kolaps je nutno léčit adekvátním způsobem, například intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetiky. Při závažných extrapyramidových příznacích mají být podávána anticholinergika. Pacient má být pod pečlivým lékařským dohledem a monitorován až do normalizace stavu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX08

#### Mechanismus účinku

Risperidon je selektivní monoaminergní antagonist s jedinečnými vlastnostmi. Vyznačuje se vysokou afinitou jak k serotonergnímu 5-HT<sub>2</sub>, tak k dopaminergnímu D<sub>2</sub> receptoru. Risperidon se rovněž váže na alfa<sub>1</sub>-adrenergní receptory s nižší afinitou na H<sub>1</sub>-histaminergní a alfa<sub>2</sub>-adrenergní receptory. Risperidon nevykazuje žádnou afinitu k cholinergním receptorům. Ačkoliv je risperidon silným D<sub>2</sub> antagonistou, díky čemuž se má za to, že zlepšuje pozitivní příznaky schizofrenie, ve srovnání s klasickými neuroleptiky způsobuje nižší útlum psychomotorické aktivity a méně často navozuje katalepsii. Vyvážený centrální serotoninový a dopaminový antagonismus může snižovat pohotovost k nežádoucím extrapyramidovým účinkům a rozšiřovat terapeutickou účinnost na negativní a afektivní symptomy schizofrenie.

#### Farmakodynamické účinky

#### Klinická účinnost

##### *Schizofrenie*

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě schizofrenie byla stanovena ve čtyřech studiích s trváním 4 až 8 týdnů, do kterých bylo zahrnuto více než 2 500 pacientů, kteří splňovali DSM-IV kritéria pro schizofrenii. V 6týdenní placebem kontrolované studii, která zahrnovala titraci risperidonu v dávkách až do 10 mg/den podávaných dvakrát denně, byl risperidon účinnější než placebo v celkovém hodnocení na Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). V 8týdenní placebem kontrolované klinické studii zahrnující 4 fixní dávky risperidonu (2, 6, 10 a 16 mg/den podávaných dvakrát denně), převýšily všechny čtyři skupiny s risperidonem placebo v celkovém hodnocení na Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). V 8týdenní srovnávací studii zahrnující pět fixních dávek risperidonu (1, 4, 8, 12 a 16 mg/den podávaných dvakrát denně) převýšily skupiny se 4, 8 a 16 mg risperidonu za den skupinu s 1 mg risperidonu v celkovém hodnocení na PANSS. Ve 4týdenní placebem kontrolované srovnávací studii zahrnující dvě fixní dávky risperidonu (4 a 8 mg/den podávaných jednou denně)



převýšily skupiny s oběma dávkami risperidonu placebo v několika PANSS kritériích, včetně celkového PANSS a hodnocení odpovědi (> 20% snížení celkového PANSS skóre). V dlouhodobé studii byli dospělí ambulantní pacienti splňující DSM-IV kritéria pro schizofrenii, klinicky stabilizovaní po nejméně 4 týdny na antipsychotické léčbě, randomizováni do skupiny s risperidonem 2 až 8 mg/den nebo haloperidolem na pozorování relapsu po dobu 1 až 2 let. Během srovnávaného období byla doba do relapsu u pacientů léčených risperidonem signifikantně delší než u pacientů s haloperidolem.

#### *Manické epizody u bipolární poruchy*

Účinnost monoterapie risperidonem u akutní léčby manických epizod spojených s bipolárními poruchami I byla prokázána ve třech dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích s monoterapií u přibližně 820 pacientů, kteří měli bipolární poruchu I, založeno na DSM-IV kritériích. Ve třech studiích byl risperidon v dávce 1 až 6 mg/den (úvodní dávka 3 mg ve dvou studiích a 2 mg v jedné studii) významně účinnější než placebo podle předem stanoveného primárního cílového parametru, tj. změny od původního stavu v celkovém skóre Young Mania Rating Scale (YMRS) ve 3. týdnu. Sekundární výstupy prokazující účinnost byly konzistentní s primárním výstupem. Procento pacientů s poklesem  $\geq 50\%$  celkového YMRS skóre od počátečního stavu do hodnocení po 3. týdnu bylo signifikantně vyšší u risperidonu než u placeba. Jedna z těchto studií zahrnovala i rameno s haloperidolem a 9týdenní dvojitě zaslepenou udržovací fázi. Účinnost byla zachována po celé 9týdenní sledované období. Změna celkového YMRS od výchozího stavu se stále zlepšovala a ve 12. týdnu byla srovnatelná pro risperidon a haloperidol.

Účinnost risperidonu jako přídatné léčby k stabilizátorům nálady při léčbě akutní mánie byla doložena v jedné ze dvou 3týdenních dvojitě zaslepených studií u přibližně 300 pacientů, kteří splňovali DSM-IV kritéria pro bipolární poruchu I. V jedné 3týdenní studii byl risperidon podáván v dávce 1 až 6 mg/den (úvodní dávka 2 mg/den) spolu s lithiem nebo valproátem; kombinace s risperidonem byla účinnější než samotné lithium nebo valproát v předem stanoveném cílovém parametru, tj. změně od výchozího stavu v celkovém YMRS skóre ve 3. týdnu. Ve druhé 3týdenní studii nebyl risperidon v dávce 1 až 6 mg/den (úvodní dávka 2 mg/den) kombinovaný s lithiem, valproátem nebo karbamazepinem lepší v redukci celkového YMRS skóre než samotné lithium, valproát nebo karbamazepin. Možným zdůvodněním selhání této studie byla indukce clearance risperidonu a paliperidonu karbamazepinem, která vedla k subterapeutickým hladinám risperidonu a paliperidonu. Po vyloučení skupiny s karbamazepinem byl risperidon v dodatečné analýze podaný spolu s lithiem nebo valproátem účinnější ve snížení celkového YMRS skóre než samotné lithium nebo valproát.

#### *Přetrvávající agresivita při demenci*

Účinnost risperidonu při léčbě behaviorálních a psychologických příznaků demence (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD), které zahrnují poruchy chování, jako je agresivita, agitovanost, psychóza, poruchy aktivity a afektivity, byla prokázána ve třech dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích u 1 150 starších pacientů se středně těžkou nebo těžkou demencí. Jedna studie byla s fixními dávkami risperidonu 0,5, 1 a 2 mg/den. Dvě studie byly s proměnlivými dávkami, kde byly skupiny s dávkou risperidonu v rozmezí 0,5 až 4 mg/den, resp. 0,5 až 2 mg/den. U risperidonu se prokázala statisticky významná a klinicky důležitá účinnost při léčbě agresivity a méně konzistentní účinnost při léčbě agitovanosti a psychózy u starších pacientů s demencí (měřeno pomocí Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] a Cohen Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Léčebný účinek risperidonu nebyl závislý na skóre Mini-Mental State Examination (MMSE) (a tím na závažnosti demence), na sedativních vlastnostech risperidonu, na přítomnosti nebo absenci psychózy a na typu demence; Alzheimerova typu, vaskulární nebo smíšené (viz také bod 4.4).

#### Pediatriká populace

##### *Porucha chování*

Účinnost risperidonu v krátkodobé léčbě disruptivního chování byla prokázána ve dvou dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích u přibližně 240 pacientů ve věku 5 až 12 let s DSM-IV diagnózou disruptivních poruch chování (Disruptive Behaviour Disorder, DBD) a hraničními intelektuálními funkcemi nebo lehkou až středně těžkou mentální retardací/poruchou učení. Ve dvou studiích byl risperidon v dávce 0,02 až 0,06 mg/kg/den významně účinnější než placebo v předem

stanoveném cílovém parametru, tj. změně oproti výchozímu stavu u podstupnice problematického chování v Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) v 6. týdnu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Risperidon perorální roztok je bioekvivalentní s risperidonem ve formě potahovaných tablet. Risperidon je metabolizován na paliperidon (9-hydroxyrisperidon), který má podobný farmakologický účinek jako risperidon (viz *Biotransformace a eliminace*).

### Absorpce

Risperidon je po perorálním podání úplně vstřebán, vrcholových plazmatických koncentrací dosahuje během 1 až 2 hodin. Absolutní biologická dostupnost risperidonu po perorálním podání je 70 % (CV=25 %). Ve srovnání s roztokem je relativní biologická dostupnost risperidonu z tablet 94 % (CV=10 %). Absorpce není ovlivněna potravou a risperidon tak lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Rovnovážného stavu je u většiny pacientů dosaženo během 1 dne. Rovnovážného stavu paliperidonu je dosaženo během 4-5 dní po podání.

### Distribuce

Risperidon je rychle distribuován. Distribuční objem činí 1-2 l/kg. V plazmě se risperidon váže na albumin a kyselý alfa<sub>1</sub>-glykoprotein. Risperidon se z 90 % váže na plazmatické proteiny, paliperidon ze 77 %.

### Biotransformace a eliminace

Risperidon je metabolizován cytochromem CYP2D6 na paliperidon, jehož farmakologický účinek je podobný risperidonu. Risperidon a paliperidon tvoří aktivní antipsychotickou frakci. CYP2D6 je předmětem genetického polymorfismu. Rychlí CYP2D metabolizátoři přeměňují risperidon na paliperidon rychle, zatímco pomalí CYP2D metabolizátoři jej přeměňují mnohem pomaleji. Ačkoli rychlí metabolizátoři mají nižší hladinu risperidonu a vyšší hladinu paliperidonu než pomalí metabolizátoři, farmakokinetika kombinace risperidonu a paliperidonu (tj. aktivní antipsychotické frakce) po jednorázovém a opakovaném podání je obdobná jak u rychlých, tak i pomalých metabolizátorů CYP2D6.

Další cestou metabolizace risperidonu je N-dealkylace. *In vitro* studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že risperidon v klinicky významných koncentracích neinhibuje podstatně metabolismus látek metabolizovaných isoenzymy cytochromu P450 včetně CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5. Jeden týden po podání je 70 % dávky vyloučeno močí a 14 % stolicí. V moči představují risperidon a paliperidon 35-45 % dávky. Zbývající podíl tvoří neaktivní metabolity. Po perorálním podání psychotickým pacientům je risperidon eliminován s poločasem přibližně 3 hodiny. Eliminační poločas paliperidonu a aktivní antipsychotické frakce činí 24 hodin.

### Linearita/nelinearita

Koncentrace risperidonu v plazmě v rámci terapeutického rozmezí odpovídají dávce.

### Starší lidé, porucha funkce jater a ledvin

Farmakokinetické studie s jednorázovým podáním prokázala v průměru o 43 % vyšší plazmatické koncentrace aktivní antipsychotické frakce, o 38 % delší poločas a snížení clearance aktivní antipsychotické frakce o 30 % u starších pacientů.

U dospělých se středně těžkou poruchou funkce ledvin byla clearance aktivní složky ~48 % hodnoty clearance u mladých zdravých dospělých. U dospělých s těžkou poruchou funkce ledvin byla clearance aktivní složky ~31 % hodnoty clearance u mladých zdravých dospělých. Poločas aktivní složky byl 16,7 hodin u mladých dospělých; 24,9 hodin u dospělých se středně těžkou poruchou

funkce ledvin (nebo ~1,5krát delší než u mladých dospělých) a 28,8 hodin u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (nebo ~1,7krát delší než u mladých dospělých). U pacientů s poruchou funkce jater byly plazmatické koncentrace risperidonu normální, ale průměrná volná plazmatická frakce risperidonu byla zvýšena přibližně o 37,1 %.

Clearance po perorálním podání a eliminační poločas risperidonu a jeho aktivní složky u dospělých se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater nebyly významně odlišné od těchto parametrů u mladých zdravých dospělých.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetika risperidonu, paliperidonu a aktivní antipsychotické frakce je u dětí obdobná jako u dospělých.

#### Pohlaví, rasa a kouření

Populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný významný vliv pohlaví, rasy nebo kouření na farmakokinetiku risperidonu nebo aktivní antipsychotické frakce.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích (sub)chronické toxicity, kdy bylo dávkování zahájeno u pohlavně nezralých potkanů a psů, byly shledány na dávce závislé účinky na samčí a samičí pohlavní ústrojí a mléčné žlázy. Tyto účinky souvisely se zvýšenou hladinou prolaktinu způsobenou bloádou dopaminového D<sub>2</sub> receptoru risperidonem. Studie na tkáňových kulturách dále naznačují, že by buněčný růst v lidských tumorech prsu mohl být stimulován prolaktinem. Risperidon nebyl u potkanů a králíků teratogenní.

V reprodukčních studiích s risperidonem u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na páření a na porodní hmotnost a přežití mláďat. U potkanů bylo intrauterinní působení risperidonu spojeno s kognitivním deficitem v dospělosti. Další antagonisté dopaminu měli při podání březím zvířatům negativní vliv na učení a motorický vývoj mláďat. Ve studii toxicity u mláďat potkanů byly pozorovány vyšší mortalita mláďat a zpoždění fyzického vývoje. Ve 40týdenní studii u štěňat bylo zpožděno pohlavní zrání. Růst dlouhých kostí nebyl dotčen u psů při 3,6násobku maximální humánní perorální expozice pro dospívající (1,5 mg/den) na základě posouzení AUC; účinky na dlouhé kosti a pohlavní zrání byly pozorovány při 15násobku maximální humánní perorální expozice pro dospívající.

Risperidon nebyl genotoxický podle celé řady testů. Ve studiích kancerogenity u perorálního podání risperidonu potkanům a myším byl pozorován zvýšený výskyt adenomu hypofýzy (myši), endokrinního adenomu pankreatu (potkani) a adenomu mléčné žlázy (oba druhy). Tyto tumory mohou být spojeny s prodlouženým antagonismem dopaminu D<sub>2</sub> a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto tumorů u hlodavců pro člověka není znám. *In vitro* a *in vivo* modely na zvířatech ukazují, že vysoké dávky risperidonu mohou způsobit prodloužení QT intervalu, což bylo u pacientů spojováno s teoreticky zvýšeným rizikem torsade de pointes.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Laktóza

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Kukuřičný škrob

Magnesium-stearát (E 572)

#### Potahová vrstva tablety

*Risperidone Grindeks 0,5 mg potahované tablety*

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol-monooctanodekanoát (E 471)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Žlutý oxid železitý (E 172)

*Risperidone Grindeks 1 mg potahované tablety*

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol-monooctanodekanoát (E 471)  
Polyvinylalkohol (E 1203)

*Risperidone Grindeks 2 mg potahované tablety*

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol-monooctanodekanoát (E 471)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Hlinitý lak oranžové žluti FCF (E 110)  
Hlinitý lak chinolinové žluti (E 104)

*Risperidone Grindeks 3 mg potahované tablety*

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol-monooctanodekanoát (E 471)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Černý oxid železitý (E 172)

*Risperidone Grindeks 4 mg potahované tablety*

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol-monooctanodekanoát (E 471)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Hlinitý lak tartrazinu (E 102)  
Hlinitý lak indigokarminu (E 132)

*Risperidone Grindeks 6 mg potahované tablety*

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol-monooctanodekanoát (E 471)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC//Al blistry obsahující 20, 30, 60 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Lotyšsko

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.com

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Risperidone Grindeks 0,5 mg potahované tablety: 68/594/21-C

Risperidone Grindeks 1 mg potahované tablety: 68/595/21-C

Risperidone Grindeks 2 mg potahované tablety: 68/596/21-C

Risperidone Grindeks 3 mg potahované tablety: 68/597/21-C

Risperidone Grindeks 4 mg potahované tablety: 68/598/21-C

Risperidone Grindeks 6 mg potahované tablety: 68/599/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. 10. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 5. 2024