

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Risperidon Alkaloid-INT 2 mg filmsko obložene tablete

Risperidon Alkaloid-INT 3 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Risperidon Alkaloid-INT 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg risperidona.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat: Ena tableta vsebuje 95,00 mg laktoze, kar ustreza 100,00 mg laktoze monohidrata.

Sončno rumeno FCF (E110): Ena tableta vsebuje 0,105 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Risperidon Alkaloid-INT 3 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg risperidona.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat: Ena tableta vsebuje 95,00 mg laktoze, kar ustreza 100,00 mg laktoze monohidrata.

Kinolinsko rumeno (E104): Ena tableta vsebuje 0,305 mg barvila kinolinsko rumeno (E104).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Risperidon Alkaloid-INT 2 mg filmsko obložene tablete:

Rumeno-oranžne, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Risperidon Alkaloid-INT 3 mg filmsko obložene tablete:

Rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT je indicirano za zdravljenje shizofrenije.

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarnimi motnjami.

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT je indicirano za kratkotrajno zdravljenje (do 6 tednov) perzistentne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, ki se ne odzivajo na ne-farmakološke ukrepe in pri njih obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT je indicirano za kratkotrajno (do 6 tednov) simptomatsko zdravljenje perzistentne agresije pri motnjah vedenja pri otrocih, starih najmanj 5 let, in mladostnikih s podpovprečnimi umskimi sposobnostmi ali duševno manjrazvitimi, diagnosticirano po DSM-IV kriterijih, pri katerih agresivno ali drugo razdiralno vedenje zahteva farmakološko zdravljenje. Farmakološko zdravljenje mora biti del celovitega programa, ki vključuje tudi psihosocialne in izobraževalne ukrepe. Priporočeno je, da risperidon predpiše specialist nevropediater, pedopsihiater ali zdravnik, ki je dobro seznanjen z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih in mladostnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Shizofrenija

Odrasli

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT se lahko jemlje enkrat ali dvakrat na dan.

Bolniki naj bi začeli zdravljenje z 2 mg risperidona na dan. Odmerek lahko drugi dan zvečamo na 4 mg. Odmerek lahko ostane nespremenjen ali pa ga po potrebi prilagodimo posameznemu bolniku. Običajni optimalni odmerek je 4 do 6 mg na dan. Pri nekaterih bolnikih je titracijska faza (postopno prilagajanje odmerka) lahko počasnejša in jim zadostuje manjši začetni ter vzdrževalni odmerek.

Odmerki nad 10 mg na dan niso bili učinkovitejši od manjših odmerkov. Večji odmerki lahko pogosteje povzročijo ekstrapiramidne neželene učinke. Varnost odmerkov nad 16 mg na dan ni bila preučevana, zato večjih odmerkov ne priporočamo.

Starejši

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Lahko ga individualno povečujemo po 0,5 mg dvakrat na dan do odmerka 1 mg oziroma 2 mg dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti, uporaba risperidona pri otrocih s shizofrenijo do 18. leta starosti ni priporočljiva.

Manične epizode pri bipolarni motnji

Odrasli

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT se daje enkrat na dan, začetni odmerek je 2 mg risperidona. Če je klinično potrebno, lahko odmerek prilagajamo, vendar le v intervalu, ki ni manjši od 24 ur. Odmerek povečujemo za 1 mg na dan. Risperidon se lahko daje v odmerkih od 1 do 6 mg na dan. Za vsakega bolnika se odmerek prilagodi, da se doseže optimalno stopnjo učinkovitosti in prenašanja odmerka. Odmerki nad 6 mg na dan pri bolnikih z bipolarno manijo niso bili preiskovani.

Kot pri vseh simptomatskih zdravljenjih je treba smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT redno ocenjevati in opravičevati.

Starejši

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat na dan. Lahko ga individualno povečujemo po 0,5 mg dvakrat na dan do odmerka 1 mg oziroma 2 mg dvakrat na dan. Klinične izkušnje pri starejših bolnikih so omejene, zato je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti, uporaba risperidona pri otrocih z bipolarno manijo do 18. leta starosti ni priporočljiva.

Dolgotrajna agresija pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco

Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg dvakrat na dan. Odmerek lahko individualno povečujemo po 0,25 mg dvakrat dnevno, vendar ne pogosteje kot vsak drugi dan, če je potrebno. Optimalni odmerek za večino bolnikov je 0,5 mg dvakrat dnevno. Posamezni bolniki pa lahko potrebujejo odmerke do 1 mg dvakrat dnevno.

Pri dolgotrajno agresivnih bolnikih z Alzheimerjevo demenco se zdravilo Risperidon Alkaloid-INT ne sme uporabljati več kot 6 tednov. Med zdravljenjem je treba pogosto in redno spremljati bolnike ter ocenjevati korist nadaljevanja zdravljenja.

Vedenjske motnje

Otroci in mladostniki, stari od 5 do 18 let

Pri osebah s telesno maso ≥ 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,5 mg enkrat na dan. Če je potrebno, odmerek individualno prilagajamo po 0,5 mg/dan, ne pogosteje kot vsak drugi dan. Pri večini bolnikov je optimalni odmerek 1 mg/dan. Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovit že odmerek 0,5 mg/dan, pri drugih pa bo morda potreben odmerek 1,5 mg/dan.

Pri osebah s telesno maso < 50 kg je priporočeni začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan. Če je potrebno, odmerek individualno prilagajamo po 0,25 mg/dan, ne pogosteje kot vsak drugi dan. Pri večini bolnikov je optimalni odmerek 0,5 mg/dan. Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovit že odmerek 0,25 mg/dan, pri drugih pa bo morda potreben odmerek 0,75 mg/dan.

Kot pri vseh simptomatskih zdravljenjih je treba smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT redno ocenjevati in opravičevati.

Z zdravljenjem vedenjskih motenj pri otrocih, mlajših od 5 let, ni dovolj izkušenj, zato uporaba zdravila Risperidon Alkaloid-INT ni priporočljiva.

Okvara ledvic in jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo zmanjšano sposobnost izločanja aktivne antipsihotične frakcije v primerjavi z odraslimi z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvaro jeter imajo zvečano plazemsko koncentracijo proste frakcije risperidona.

Pri bolnikih z okvaro ledvic in jeter naj bosta začetni in vzdrževalni odmerek, ne glede na indikacijo, zmanjšana na polovico in titriranje odmerka naj bo počasnjeno.

Pri uporabi zdravila Risperidon Alkaloid-INT v tej skupini bolnikov moramo biti previdni.

Način uporabe

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT je namenjeno peroralni uporabi. Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Risperidon Alkaloid-INT.

Priporočljivo je postopno ukinjanje. Po nenadni ukinitvi velikih odmerkov antipsihotikov so zelo redko poročali o akutnih odtegnitvenih simptomih, vključno s slabostjo, bruhanjem, potenjem in nespečnostjo (glejte poglavje 4.8). Pride lahko do ponovnega pojava psihotičnih simptomov. Poročali so tudi o gibalnih motnjah (kot so akatizija, distonija in diskinezija).

Prehod z drugih antipsihotikov

Kadar je medicinsko utemeljeno, zdravilo Risperidon Alkaloid-INT uvajamo ob sočasnem zmanjševanju predhodnega antipsihotičnega zdravila. Kadar prehajamo iz depo antipsihotika, če je to medicinsko utemeljeno, začnemo zdravljenje z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT v času naslednje predvidene injekcije. Občasno moramo preveriti, ali je potrebno nadaljevati obstoječe zdravljenje z antiparkinsoniki.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši bolniki z demenco

Povečana smrtnost pri starejših z demenco

V meta-analizi 17 nadzorovanih preskušanj atipičnih antipsihotikov, vključno z risperidonom, je bila pri starejših bolnikih z demenco, ki so se zdravili z atipičnimi antipsihotiki, smrtnost povečana v primerjavi s placebom. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri tej populaciji bolnikov, je bila incidenca smrtnosti 4,0 % pri bolnikih, zdravljenih s peroralno obliko risperidona, v primerjavi s 3,1 % v skupini, ki je prejela placebo. Razmerje verjetnosti (95 % interval zaupanja) je bilo 1,21 (0,7; 2,1). Povprečna starost (območje) umrlih bolnikov je bila 86 let (območje 67–100).

Podatki iz dveh velikih opazovalnih preskušanj so pokazali, da je tveganje za smrt pri starejših bolnikih z demenco, ki so se zdravili s klasičnimi antipsihotiki, prav tako malo povečano v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli antipsihotika. Za natančno oceno obsega tveganja ni dovolj podatkov in tudi vzrok povečanega tveganja ni znan. Prav tako ni jasno, v kolikšni meri lahko povečano smrtnost v študijah pripišemo antipsihotikom in v kolikšni meri stanju oziroma bolezni bolnikov.

Sočasna uporaba s furosemidom

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, pri starejših bolnikih z demenco so ugotovili povečano pojavnost smrtnosti pri bolnikih, ki so sočasno jemali furosemid in risperidon (7,3 %, povprečna starost 89 let, območje 75–97 let) v primerjavi z bolniki, ki so jemali samo risperidon (3,1 %, povprečna starost 84 let, območje 70–96 let) ali samo furosemid (4,1 %, povprečna starost 80 let, interval 67–90 let). Povečano smrtnost pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s furosemidom in risperidonom, so ugotovili v dveh od štirih opravljenih kliničnih preskušanj. Sočasna uporaba risperidona z drugimi diuretiki (v glavnem s tiazidnimi diuretiki v majhnih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Nobenega patofiziološkega mehanizma, niti vzorca o vzrokih smrtnosti, niso opazili. Kljub temu je pred odločitvijo za sočasno uporabo te kombinacije ali sočasnem zdravljenju z drugimi močnimi diuretiki potrebno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja. Pri sočasni uporabi risperidona z ostalimi diuretiki niso opazili povečane smrtnosti. Ne glede na zdravljenje je dehidracija splošni dejavnik tveganja za smrtnost, zato se ji moramo pri zdravljenju starejših bolnikov z demenco izogniti.

Cerebrovaskularni neželeni dogodki

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri populaciji bolnikov z demenco so pri nekaterih antipsihotikih opazili približno 3-kratno povečanje tveganja za pojav cerebrovaskularnih neželenih učinkov. Skupni podatki šestih, s placebom nadzorovanih študij z risperidonom, pri večinoma starejših bolnikih (> 65 let) z demenco, so pokazali, da so se cerebrovaskularni neželeni dogodki (resni in neresni, skupaj) pojavili pri 3,3 % (33/1.009) bolnikov, zdravljenih z risperidonom, in 1,2 % (8/712) bolnikov, zdravljenih s placebom. Razmerje verjetnosti (95 % interval zaupanja) je bilo 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizem za to povečanje tveganja ni znan. Povečanega tveganja se ne da izključiti pri uporabi drugih antipsihotikov ali pri drugih populacijah bolnikov. Pri bolnikih s tveganjem za možgansko kap je treba zdravilo Risperidon Alkaloid-INT uporabljati previdno.

V primerjavi z bolniki z Alzheimerjevo demenco je bilo tveganje za cerebrovaskularne dogodke pomembno večje pri bolnikih z mešano ali vaskularno demenco. Zato bolnikov z drugimi vrstami demence (razen Alzheimerjevo) ne smemo zdraviti z risperidonom.

Priporočljivo je, da zdravniki pri starejših bolnikih z demenco pretehtajo pričakovane koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT, pri čemer morajo upoštevati dejavnike tveganja za možgansko kap pri vsakem bolniku posebej. Bolnike/skrbnike je treba opozoriti, da takoj poročajo o znakih in simptomih cerebrovaskularnih neželenih dogodkov, kot so nenadna slabotnost ali

otopelost obraza, rok ali nog in težave z govorom ali vidom. Nemudoma je potrebno oceniti vse možnosti zdravljenja, vključno z ukinitvijo risperidona.

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT se uporablja samo za kratkotrajno zdravljenje perzistentne agresije pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco, pri katerih so se ne-farmakološki ukrepi izkazali za delno upešne ali neuspešne in obstaja tveganje za samopoškodovanje ali poškodovanje drugih.

Bolnike je potrebno redno ocenjevati, prav tako tudi potrebo po nadaljevanju zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

Zaradi zaviralnega delovanja risperidona na alfa receptorje se lahko pojavi (ortostatska) hipotenzija, še zlasti na začetku zdravljenja. Pri sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivov v obdobju po prihodu zdravila na trg so opazili klinično pomembno hipotenzijo. Pri bolnikih z znano kardiovaskularno boleznijo (npr. srčno popuščanje, srčni infarkt, motnje prevajanja, dehidracija, hipovolemija ali cerebrovaskularna bolezen) se mora risperidon uporabljati previdno in odmerek postopoma titrirati, kot je priporočeno (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi hipotenzija, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi antipsihotikov, vključno z risperidonom, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet poročali zelo redko (< 1/10.000 bolnikov).

Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno majhno število levkocitov (WBC) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo, je potrebno prve mesece zdravljenja skrbno spremljati. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov je treba zdravljenje z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT ukiniti.

Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav zvišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 1,0 x 10⁹/l) je potrebno zdravljenje z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi (TD/EPS)

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so povezali z nastankom tardivne diskinezije, za katero so značilni nehoteni ritmični gibi, predvsem jezika in/ali obraza. Pojav ekstrapiramidnih simptomov je dejavnik tveganja za nastanek tardivne diskinezije. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je potrebno razmisliti o prekinitvi uporabe vseh antipsihotikov.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (metilfenidat) in risperidon, je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Priporočljiva je postopna ukinitvev zdravljenja s stimulansi (glejte poglavje 4.5).

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Pri uporabi antipsihotikov so poročali tudi o pojavu nevroleptičnega malignega sindroma s hipertermijo, rigidnostjo mišic, avtonomno nestabilnostjo, moteno zavestjo in zvečano koncentracijo serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni znaki vključujejo mioglobinurijo (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved. V tem primeru je treba prenehati uporabljati vsa antipsihotična zdravila, tudi zdravilo Risperidon Alkaloid-INT.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimimi telesci

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ali z demenco z Lewyjevim telesci (DLB) je treba pri predpisovanju antipsihotikov, vključno z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT, pretehtati pričakovane koristi in tveganja zdravljenja, saj se Parkinsonova bolezen lahko ob jemanju risperidona poslabša. Tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in povečane občutljivosti na antipsihotična zdravila je pri obeh skupinah bolnikov večje; ti bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Povečana občutljivost na antipsihotična zdravila se poleg ekstrapiramidnih simptomov kaže kot zmedenost, otopelost, posturalna nestabilnost s pogostimi padci.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem z risperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. V nekaterih primerih so že pred tem poročali o povečanju telesne mase, kar je lahko tudi dejavnik tveganja. O povezavi s ketoacidozo so poročali zelo redko, o diabetični komi pa redko. Skladno z antipsihotičnimi smernicami se priporoča ustrezno klinično spremljanje. Pri bolnikih, ki prejemajo atipične antipsihotike, vključno z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT, je treba spremljati simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba redno spremljati, ali je sladkorna bolezen ustrezno nadzorovana.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi risperidona so poročali o značilnem povečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je pogost neželeni učinek pri zdravljenju z risperidonom. Ocena plazemske koncentracije prolaktina je priporočljiva pri bolnikih, pri katerih so opazili neželene učinke, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (kot so ginekomastija, motnje menstrualnega cikla, anovulacija, motnje plodnosti, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, galaktoreja).

Na podlagi študij tkivnih kultur sklepajo, da prolaktin lahko vzpodbuja celično rast v človeških tumorjih dojke. Kljub temu, da v kliničnih in epidemioloških študijah še niso dokazali jasne povezave z dajanjem antipsihotikov, je potrebna previdnost pri bolnikih z relevantno zgodovino bolezni. Pri bolnikih s predhodno obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih z verjetnimi, od prolaktina odvisnimi tumorji, je pri uporabi zdravila Risperidon Alkaloid-INT potrebna previdnost.

Podaljšanje intervala QT

O podaljšanju intervala QT so v obdobju trženja zdravila zelo redko poročali. Kot pri drugih antipsihotikih tudi pri risperidonu velja previdnost, če se predpisuje bolnikom z znano kardiovaskularno boleznijo, bolnikom s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi, bolnikom z bradikardijo ali neravnovesjem elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), saj lahko poveča tveganje za aritmični efekt, in če se predpisuje v kombinaciji z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT.

Epileptični napadi

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Risperidon Alkaloid-INT pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli epileptične napade (krče) ali ostala stanja, ki lahko znižujejo prag vzdraženosti za epileptične napade.

Priapizem

Zaradi zaviralnega delovanja zdravila Risperidon Alkaloid-INT na alfa receptorje se lahko pojavi priapizem.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo, da v telesu motijo center za sposobnost zniževanja telesne temperature. Kadar se zdravilo Risperidon Alkaloid-INT predpisuje bolnikom s stanji, ki lahko prispevajo k zvišanju telesne temperature, npr. intenzivna telesna vadba, izpostavljenost ekstremni toploti, sočasno zdravljenje z antiholinergičnimi zdravili ali dehidracija, je potrebna posebna previdnost.

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah z risperidonom so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali stanj, kot so obstrukcija črevesja, Reyev sindrom in možganski tumorji.

Okvara ledvic in jeter

Bolniki z okvaro ledvic imajo zmanjšano sposobnost izločanja aktivne antipsihotične frakcije v primerjavi z odraslimi z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z okvaro jeter imajo zvečano plazemsko koncentracijo proste frakcije risperidona (glejte poglavje 4.2).

Venski trombembolizem

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o pojavu venskega trombembolizma (VTE). Ker imajo bolniki, ki prejemajo antipsihotike, pogosto tudi druge dejavnike tveganja za VTE, je pred in med zdravljenjem z zdravilom Risperidon Alkaloid-INT treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in uvesti preventivne ukrepe.

Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, vključno z risperidonom (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mreže opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS).

IFIS lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po operaciji. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1a pred operacijo sive mreže niso ugotovili in jih je treba pretehtati glede na tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Pred predpisovanjem risperidona otrokom ali mladostnikom z vedenjskimi motnjami je treba opraviti celotno oceno fizičnih in socialnih vzrokov agresivnega vedenja, kot sta bolečina ali neprimerne zahteve okolja.

Zaradi možnih posledic na sposobnost učenja je treba pri tej populaciji skrbno spremljati sedativni učinek risperidona. Vpliv sedacije na pozornost pri otrocih in mladostnikih se lahko zmanjša s spremembo časa dajanja risperidona.

Risperidon je bil povezan s povečanjem povprečne telesne mase in indeksom telesne mase (ITM). Priporočata se izhodiščno merjenje telesne mase pred začetkom zdravljenja in redno spremljanje telesne mase med zdravljenjem. V dolgoročni, odprti, razširjeni študiji so bile razlike v višini znotraj

pričakovanih norm v skladu s starostjo. Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in višino ni bil zadostno preučevan.

Zaradi možnega vpliva podaljšane prolaktinemije na rast in spolno dozorevanje pri otrocih in mladostnikih je potrebno redno klinično preverjanje endokrinološkega statusa, vključno z meritvami višine, mase, spolnega zorenja, spremljanje menstrualne funkcije in možnih drugih učinkov, povezanih s prolaktinom.

Rezultati majhne postmarketinške observacijske študije so pokazali, da so bili preiskovanci, ki so prejeli risperidon, stari od 8 do 16 let, v povprečju za 3,0 do 4,8 cm višji od preiskovancev, ki so prejeli druga antipsihotična zdravila. Študija sama ni bila zadostna, da bi lahko ugotovili, ali je izpostavljenost risperidonu vplivala na končno višino pri odraslih ali so rezultati posledica direktnega vpliva risperidona na rast kosti, vpliva same osnovne bolezni na rast kosti oziroma so rezultati boljšega nadzora osnovne bolezni povzročili porast linearne rasti.

Med zdravljenjem z risperidonom je potrebno tudi redno preverjanje ekstrapiramidnih simptomov in ostalih gibalnih motenj.

Za posebna navodila za odmerjenje pri otrocih in mladostnikih glejte poglavje 4.2.

Pomožne snovi

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT 2 mg filmsko obložene tablete vsebuje tudi pomožno snov sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT 3 mg filmsko obložene tablete vsebuje tudi pomožno snov kinolinsko rumeno (E104), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane s farmakodinamiko

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Kot pri ostalih antipsihotikih je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravil, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki (kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), triciklični antidepresivi (amitriptilin), tetraciklični antidepresivi (maprotilin), nekateri antihistaminiki, drugi antipsihotiki, nekatera zdravila za zdravljenje malarije (kinin in meflokin) in zdravila, ki povzročajo motnje v ravnovesju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), bradikardijo in tista, ki zavirajo presnovo risperidona v jetrih. Ta seznam je indikativen in ne vsebuje vseh zdravil.

Zdravila, ki delujejo na osrednji živčni sistem in alkohol

Zaradi povečanega tveganja za pojav sedacije je treba risperidon v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednji živčni sistem, vključno z alkoholom, opioidi, antihistaminiki in benzodiazepini, uporabljati previdno.

Levodopa in dopaminski agonisti

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT lahko zavira učinek levodope in drugih dopaminskih agonistov. Če je ta kombinacija, posebno v končnem stadiju Parkinsonove bolezni, potrebna, je treba predpisati najmanjši še učinkovit odmerek vsakega zdravila.

Zdravila s hipotenzivnim učinkom

Pri sočasni uporabi risperidona in antihipertenzivov v obdobju po prihodu zdravila na trg so opazili klinično pomembno hipotenzijo.

Psihostimulansi

Kombinirana uporaba psihostimulansov (metilfenidata) in risperidona lahko ob spremembi enega ali obeh zdravil povzroči ekstrapiramidne simptome (glejte poglavje 4.4).

Paliperidon

Sočasna uporaba peroralnih oblik zdravila Risperidon Alkaloid-INT s paliperidonom ni priporočljiva, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona in lahko pri sočasni uporabi obeh pride do aditivne izpostavljenosti aktivni antipsihotični frakciji.

Interakcije, povezane s farmakokinetiko

Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila Risperidon Alkaloid-INT.

Risperidon se presnavlja pretežno s CYP2D6 in v manjši meri s CYP3A4. Risperidon in njegov aktivni presnovek 9-hidroksirisperidon sta substrata P-glikoproteina (P-gp). Učinkovine, ki spreminjajo delovanje CYP2D6, ali učinkovine, ki močno zavirajo ali inducirajo delovanje CYP3A4 in/ali P-gp, lahko vplivajo na farmakokinetiko aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Močni zaviralci CYP2D6

Sočasna uporaba zdravila Risperidon Alkaloid-INT z močnimi zaviralci CYP2D6 lahko zveča plazemsko koncentracijo risperidona, v manjši meri pa koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije. Večji odmerki močnih zaviralcev CYP2D6 lahko zvečajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona (kot je paroksetin, glejte spodaj). Pričakovati je, da tudi ostali zaviralci CYP2D6, kot je kinidin, na podoben način vplivajo na koncentracijo risperidona v plazmi. Preden sočasno uvedemo ali ukinito paroksetin, kinidin ali drug močan zaviralec CYP2D6 (še posebej) v velikih odmerkih je treba odmerek zdravila Risperidon Alkaloid-INT ponovno oceniti.

Zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp

Sočasna uporaba zdravila Risperidon Alkaloid-INT z močnimi zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp lahko pomembno zveča plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Ob sočasni uvedbi ali ukinitvi itrakonazola ali drugega močnega zaviralca CYP3A4 in/ali P-gp je treba odmerek zdravila Risperidon Alkaloid-INT ponovno oceniti.

Induktorji CYP3A4 in/ali P-gp

Sočasna uporaba zdravila Risperidon Alkaloid-INT z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali P-gp lahko zniža plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Ob sočasni uvedbi ali ukinitvi karbamazepina ali drugega močnega induktorja CYP3A4 in/ali P-gp je treba odmerek zdravila Risperidon Alkaloid-INT ponovno oceniti. Učinek CYP3A4 induktorjev je odvisen od časa. Maksimalni učinek dosežejo najmanj dva tedna po uvedbi. Nasprotno pa lahko pri prenehanju zdravljenja indukcija CYP3A4 upada najmanj dva tedna.

Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine

Klinično pomembnega izpodrinjanja posameznega zdravila iz beljakovin v plazmi pri sočasni uporabi risperidona z zdravili, ki se močno vežejo na beljakovine, ni.

Pri sočasni uporabi teh zdravil je treba upoštevati metabolične poti in možnost prilagajanja odmerjanja.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Pomembnost izidov teh študij pri pediatrični populaciji ni znana.

Pri otrocih in mladostnikih uporaba risperidona skupaj s psihostimulanti (npr. metilfenidatom) ni vplivala na farmakokinetiko in učinkovitost risperidona.

Primeri

Primeri zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje risperidona in tistih, ki na njegovo delovanje ne vplivajo, so opisani spodaj:

Delovanje drugih zdravil na farmakokinetiko risperidona

Protimikrobna zdravila:

- eritromicin, zmeren zaviralec CYP3A4 in P-gp, ne spremeni farmakokinetike risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- rifampicin, močan induktor CYP3A4 in P-gp, znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Antiholinesteraze:

- donepezil in galantamin, substrata CYP2D6 in CYP3A4, ne kažeta klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Antiepileptiki:

- karbamazepin, močan induktor CYP3A4 in P-gp, znižuje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Podoben učinek lahko pričakujemo pri fenitoinu in fenobarbitalu, ki tudi inducirata CYP3A4 jetrne encime in P-gp.
- topirammat zmerno zmanjša biorazpoložljivost risperidona, ne pa njegove antipsihotične frakcije, zato ta interakcija verjetno ni klinično pomembna.

Antimikotiki:

- itraconazol, močan zaviralec CYP3A4 in P-gp, je pri odmerku 200 mg/dan in odmerku risperidona 2 do 8 mg/dan, zvečal plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije za približno 70 %.
- ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4 in P-gp, je pri odmerku 200 mg/dan zvečal plazemske koncentracije risperidona in znižal plazemske koncentracije 9-hidroksirisperidona.

Antipsihotiki:

- fenotiazini lahko zvečajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Protivirusna zdravila:

- zaviralci proteaze: podatkov iz kliničnih študij ni na voljo. A glede na to, da je ritonavir močan zaviralec CYP3A4 in šibek zaviralec CYP2D6, ritonavir in z ritonavirjem okrepljeni zaviralci proteaze potencialno lahko zvečajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta:

- nekateri zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zvečajo plazemsko koncentracijo risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov:

- verapamil, zmeren zaviralec CYP3A4 in zaviralec P-gp, zveča plazemsko koncentracijo risperidona in njegove aktivne antipsihotične frakcije.

Zdravila z delovanjem na prebavila:

- antagonisti histaminskih receptorjev H₂: cimetidin in ranitidin, šibka zaviralca CYP3A4 in CYP2D6, zvečata biorazpoložljivost risperidona in mejno koncentracijo aktivne antipsihotične frakcije.

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in triciklični antidepresivi:

- fluoksetin, močan zaviralec CYP2D6, zveča plazemske koncentracije risperidona, manj pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije.
- paroksetin, močan zaviralec CYP2D6, zveča plazemske koncentracije risperidona in manj plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije pri odmerkih do 20 mg/dan. Večji

odmerki paroksetina pa lahko zvečajo plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

- triciklični antidepresivi lahko zvečajo plazemske koncentracije risperidona, ne pa koncentracije aktivne antipsihotične frakcije. Amitriptilin ne vpliva na farmakokinetiko risperidona ali njegove aktivne antipsihotične frakcije.
- sertralin, šibek zaviralec CYP2D6, in fluvoksamin, šibek zaviralec CYP3A4, v odmerkih do 100 mg/dan nista povezana s klinično pomembnimi spremembami koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona. Vendar pa lahko odmerki sertralina ali fluvoksamina, večji od 100 mg/dan, zvečajo koncentracije aktivne antipsihotične frakcije risperidona.

Delovanje risperidona na farmakokinetiko drugih zdravil

Antiepileptiki:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko valproata ali topiramata.

Antipsihotiki:

- aripiprazol, substrat CYP2D6 in CYP3A4: tablete ali injekcije risperidona ne vplivajo na skupno farmakokinetiko aripiprazola in njegovega aktivnega presnovka, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Litij:

- risperidon ne kaže klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko litija.

Sočasna uporaba risperidona in furosemida

- Glejte poglavje 4.4 glede povečane smrtnosti pri starejših bolnikih z demenco, ki sočasno prejemajo furosemid.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi risperidona pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. V študijah na živalih risperidon ni bil teratogen, opazili pa so ostale vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z risperidonom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Zdravila Risperidon Alkaloid-INT se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno. Če je med nosečnostjo potrebna ukinitiv, ne sme biti nenadna.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se risperidon in 9-hidroksirisperidon izločata v mleko. Dokazano je bilo, da se risperidon in 9-hidroksirisperidon v manjših količinah izločata tudi v materino mleko pri človeku. Podatki o neželenih učinkih pri dojenih otrocih niso na voljo. Zato je treba pretehtati prednosti dojenja glede na možno tveganje za otroka.

Plodnost

Tako kot drugi antagonisti receptorjev D₂ tudi risperidon zveča koncentracije prolaktina. Hiperprolaktinemija lahko zavre hipotalamični gonadoliberin (GnRH - *Gonadotropin-releasing hormone*) in povzroči zmanjšano izločanje gonadotropina v hipofizi. To lahko zavira reproduktivno funkcijo tako, da oslabi steroidogenezo spolnih žlez pri bolnikih obeh spolov.

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Risperidon Alkaloid-INT ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnega vpliva na živčni sistem in vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom svetovati, da ne vozijo vozil ali upravljajo strojev, dokler se ne ugotovi njihove občutljivosti na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki (pogostnost $\geq 1/10$) so: parkinsonizem, sedacija/somnolenca, glavobol in nespečnost.

Med neželene učinke zdravila, ki so bili odvisni od odmerka, sta vključena tudi parkinsonizem in akatizija.

Vsi neželeni učinki z risperidonom iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila so navedeni po pogostnosti, ocenjeni v kliničnih preskušanjih z risperidonom. Uporabljajo se naslednji izrazi in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razdelitev po organskih sistemih	Neželeni učinki zdravila				
	Pogostnost				
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		pljučnica, bronhitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis, okužba sečil, okužba ušesa, gripa	okužba dihal, cistitis, okužba očesa, tonzilitis, onihomikoza, celulitis lokalizirana okužba, virusna okužba, akarodermatitis	okužba	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			nevtropenija, zmanjšanje števila belih krvnih celic, trombocitopenija, anemija, zmanjšan hematokrit, zvečanje števila eozinofilcev	agranulocitoza ^c	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	anafilaški reakcija ^c	
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ^a		motnje v izločanju antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu	
Presnovne in prehranske motnje		povečana telesna masa, zvečan apetit, zmanjšan apetit	sladkorna bolezen ^b , hiperglikemija, polidipsija, zmanjšana telesna	zastupitev z vodo ^c , hipoglikemija, hiperinzulinemija ^c , zvečana	diabetična ketoacidoza

			masa, anoreksija, zvečana koncentracija holesterola v krvi	koncentracija trigliceridov v krvi	
Psihiatrične motnje	nespečnost ^d	motnje spanja, agitacija, depresija, anksioznost	manija, stanje zmedenosti, zmanjšan libido, živčnost, nočne more	katatonija, somnambulizem, s spanjem povezane motnje hranjenja, otopelost, anorgazmija	
Bolezni živčevja	sedacija/somnolenca, parkinsonizem ^d , glavobol	akativizacija ^d , distonija ^d , omotica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrija, disgevizija, hipestezija, parestezija	nevroleptični maligni sindrom, možgansko-žilne motnje, diabetična koma, tresenje glave	
Očesne bolezni		zamegljen vid, konjunktivitis	fotofobija, suhe oči, povečano solzenje, očesna hiperemija	glavkom, motnja premikanja oči, obračanje oči, kraste na robovih vek, sindrom ohlapne šarenice (medoperativni) ^c	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica, tinitus, bolečina v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpacije	sinusna aritmija	
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska	pljučna embolija, venska tromboza	

			hipotenzija, zardevanje		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, faringolaringealna bolečina, kašelj, epistaksa, kongestija nosne sluznice	aspiracijska pljučnica, pljučna kongestija, kongestija dihal, sopenje, piskanje, disfonija, bolezn dihal	sindrom apneje v spanju, hiperventilacija	
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtje, driska, dispepsija, suha usta, zobobol	inkontinenca blata, fekalom, gastroenteritis, disfagija, flatulenca	pankreatitis, zapora tankega črevesja, otečen jezik, heilitis	ileus
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, eritem	urtikarija, pruritus, alopecija, hipekeratoza, ekcem, suha koža, razbarvanje kože, akne, seboreični dermatitis, bolezn kože, kožne lezije	medikamentozni izpuščaj, prhljaj	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči, mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgijs	zvečanje koncentracije kreatin fosfokinaze v krvi, nenormalna telesna drža, togost sklepov, otekanje sklepov, šibkost mišic, bolečina v vratu	rabdomioliza	
Bolezni sečil		inkontinenca urina	polakisurija, retenca urina, disurija		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku ^c	
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, amenoreja, motnje menstrualnega cikla ^d , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečina v dojkah, nelagodje v dojkah, izcedek iz nožnice	priapizem ^c , zapoznela menstruacija, zamašitev mlečnih vodov, povečanje dojk, izcedek iz dojk	
Splošne težave		edem ^d , pireksija,	edem obraza,	hipotermija,	

in spremembe na mestu aplikacije		bolečina v prsih, astenija, utrujenost, bolečina	mraženje, zvišana telesna temperatura, nenormalna drža, žeja, nelagodje v prsih, splošno slabo počutje, nenormalno počutje, neugodje	znižana telesna temperatura, hladne okončine, sindrom odtegnitve zdravila, induracija ^c	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvečana koncentracija transaminaz, zvečana koncentracija gama glutamil transferaz, zvečanje jetrnih encimov	zlatenica	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padci	bolečina po posegu		

^a Hiperprolaktinemija lahko v nekaterih primerih vodi do ginekomastije, menstrualnih motenj, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, motenj plodnosti, zmanjšane libida, motenj erekcije.

^b V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so o pojavu sladkorne bolezni poročali pri 0,18 % bolnikov, ki so prejeli risperidon, v primerjavi z 0,11 % v skupini, ki je prejela placebo. Celokupna pojavnost pri vseh bolnikih, ki so prejeli risperidon v vseh kliničnih preskušanjih, je bila 0,43 %.

^c Neželeni učinki, ki se niso pojavili v kliničnih preskušanjih z zdravilom risperidon, pojavili pa so se v obdobju trženja risperidona.

^d Lahko se pojavijo ekstrapiramidne motnje: **parkinsonizem** (povečano izločanje slin, muskuloskeletna togost, parkinsonizem, slinjenje, okorelost po tipu zobatega kolesa, bradikinezija, hipokinezija, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni glabelarni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju), **akatzija** (akatzija, nemir, hiperkinezija in sindrom nemirnih nog), tremor, **diskinezija** (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetoza, atetoza, in mioklonus), distonija. **Distonija** vključuje distonijo, hipertonijo, okorel vrat, nenamerne mišične kontrakcije, mišično kontrakturo, blefarospazem, zavijanje oči, paralizo jezika, obrazni krč, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealni spazem, plevrototonus, spazem jezika in trizmus. Naveden je širši nabor simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Neželeni učinki, poročani z različnimi oblikami paliperidona

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injekcije) odvisna eden od drugega. Dodatno k zgoraj navedenim neželenim učinkom so naslednji (spodaj navedeni) neželeni učinek poročali pri uporabi paliperidona, zato se lahko pojavi tudi pri uporabi zdravila Risperidon Alkaloid-INT.

Srčne bolezni: ortostatski posturalni tahikardni sindrom.

Učinki pri skupini zdravil

Kot pri ostalih antipsihotikih so tudi v obdobju trženja risperidona zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala QT. Ostali vplivi na srce, o katerih so poročali pri uporabi antipsihotikov, ki podaljšujejo interval QT, so ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, nenadna smrt, srčni zastoj in *Torsades de pointes*.

Venski trombolizem

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venskega trombembolizma (neznana pogostnost), vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo.

Pridobivanje telesne mase

Z združevanjem podatkov na osnovi 6 do 8 tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanj, so primerjali odstotke odraslih bolnikov s shizofrenijo, ki so prejeli risperidon ali placebo, in so izpolnjevali kriterij telesne mase, to je za $\geq 7\%$ povečanje telesne mase. Ugotovili so statistično značilno večjo nagnjenost k povečanju telesne mase pri risperidonu (18 %) v primerjavi s placebom (9 %). Z združevanjem podatkov 3 tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanj pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bilo nagnjenje za povečanje telesne mase $\geq 7\%$ na koncu preskušanja primerljivo v skupinah, ki sta prejeli risperidon (2,5 %) in placebo (2,4 %), in je bilo rahlo višje v aktivni kontrolni skupini (3,5 %).

V dolgoročnih študijah pri otrocih in mladostnikih z vedenjskimi motnjami in drugimi razdiralnimi motnjami vedenja se je po 12 mesecih zdravljenja telesna masa povprečno povečala za 7,3 kg. Pričakovano povečanje telesne mase pri normalnih otrocih med 5. in 12. letom starosti je 3 do 5 kg na leto. Od 12.–16. leta starosti deklice še vedno pridobivajo 3 do 5 kg na leto, medtem ko fantje pridobivajo približno 5 kg na leto.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Neželeni učinki, ki so se pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavljali pri starejših bolnikih z demenco ali pediatričnih bolnikih, so opisani spodaj:

Starejši bolniki z demenco

Pri starejših bolnikih z demenco so v kliničnih preskušanjih poročali o prehodnem ishemičnem napadu in cerebrovaskularnih dogodkih s pogostnostjo 1,4 % oziroma 1,5 %. Dodatno so se naslednji neželeni učinki pojavljali pri starejših bolnikih z demenco s pogostnostjo $\geq 5\%$ in vsaj dvakrat večjo pogostnostjo kot pri ostali odrasli populaciji: okužbe urinarnega trakta, periferni edem, letargija in kašelj.

Pediatrična populacija

Pričakovati je, da bodo neželeni učinki pri otrocih podobni tistim, ki so bili opaženi pri odraslih. Naslednji neželeni učinki so bili pri pediatričnih bolnikih (5 do 17 let) poročani s pogostnostjo $\geq 5\%$ in vsaj dvakrat pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih: somnolenca/sedacija, utrujenost, glavobol, povečan apetit, bruhanje, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, bolečine v trebuhu, vrtoglavica, kašelj, zvišana telesna temperatura, tremor, driska, enureza.

Učinek dolgotrajnega zdravljenja z risperidonom na spolno dozorevanje in višino še ni bil zadosti raziskan (glejte poglavje 4.4, podpoglavje Pediatrična populacija).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

JAZMP-IB/010, IB/017-3. 7. 2019

Simptomi

Znaki in simptomi, o katerih so poročali, so bili v glavnem posledica potenciranja že znanih farmakoloških učinkov risperidona. Ti vključujejo zaspanost in sedacijo, tahikardijo, hipotenzijo ter ekstrapiramidne simptome. Pri prevelikem odmerjanju so poročali o podaljšanju intervala QT in konvulzijah. O *Torsades de pointes* so poročali v povezavi s prevelikimi odmerki kombinacije risperidona in paroksetina.

V primeru akutnega prevelikega odmerka je treba pomisliti še na druga prisotna zdravila.

Zdravljenje

Vzpostavimo in vzdržujemo proste dihalne poti ter zagotovimo primerno oksigenacijo in ventilacijo. Samo, če je od zaužitja zdravila minila manj kot ena ura, se priporoča uporaba aktivnega oglja in odvajal. Od vsega začetka moramo nadzorovati kardiovaskularni sistem (monitoring). Da odkrijemo morebitne aritmije, moramo stalno nadzorovati EKG.

Za zdravilo Risperidon Alkaloid-INT ni specifičnega antidota, zato moramo uvesti ustrezne podporne ukrepe. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps zdravimo s primernimi ukrepi, kot so intravenske tekočine in/ali simpatikomimetiki. V primeru hudih ekstrapiramidnih simptomov moramo dati antiholinergična zdravila. Do ozdravitve moramo bolnika stalno opazovati in nadzorovati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psiholeptiki; Drugi antipsihotiki,
oznaka ATC: N05AX08

Mehanizem delovanja

Risperidon je selektiven monoaminergičen antagonist z edinstvenimi lastnostmi. Ima veliko afiniteto za serotoninske receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Risperidon se veže tudi na alfa-1 adrenergične receptorje in z manjšo afiniteto na histaminske H₁ in alfa-2 adrenergične receptorje. Risperidon nima afinitete za vezavo na holinergične receptorje. Čeprav je risperidon močan D₂ antagonist, za katerega velja, da izboljšuje pozitivne simptome shizofrenije, zavira motorično aktivnost v manjši meri in povzroča manj katepsije kot klasični antipsihotiki. Uravnotežen osrednji antagonizem serotonina in dopamina lahko zmanjša občutljivost za ekstrapiramidne neželene učinke in razširi terapevtsko učinkovitost na negativne in afektivne znake shizofrenije.

Farmakodinamični učinki

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost kratkoročnega zdravljenja shizofrenije z risperidonom so ocenili v štirih študijah, ki so trajale od 4 do 8 tednov, in so vključevale 2.500 bolnikov, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem za shizofrenijo. V 6 tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključeval titriranje risperidona do odmerkov 10 mg/dan, razdeljeno na dva odmerka, se je risperidon izkazal za učinkovitejšega v primerjavi s placebom glede na celoten rezultat po BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) lestvici. V 8 tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, kjer so risperidon dajali v štirih določenih odmerkih (2, 6, 10 in 16 mg/dan, razdeljeno na dva odmerka), se je risperidon v celotnem rezultatu po lestvici PANSS (*Positive and negative Syndrome Scale*), v vseh štirih odmerkih, izkazal za učinkovitejšega v primerjavi s placebom. V 8 tedenskem preskušanju primerjave odmerkov, kjer so risperidon dajali v petih določenih odmerkih (1, 4, 8, 12 in 16 mg/dan, razdeljeno na dva odmerka), so bili rezultati v skupinah, ki so prejemale odmerke 4, 8 in 16 mg/dan boljši v

celotnem rezultatu PANSS v primerjavi s skupino, ki je prejela 1 mg risperidona. V 4 tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju primerjave odmerkov, kjer so risperidon dajali v dveh določenih odmerkih (4 in 8 mg/dan), so bili rezultati v obeh skupinah, ki sta prejeli risperidon, boljši v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, v več meritvah PANSS, vključno s celotnim rezultatom PANSS in stopnjo odziva (> 20 % zmanjšanje skupne ocene po lestvici PANSS). V dolgoročnem preskušanju so opazovali ponoven pojav simptomov shizofrenije pri ambulantno zdravljenih odraslih, ki so pretežno ustrezali DSM-IV kriterijem za shizofrenijo in so bili klinično stabilni vsaj 4 tedne. Randomizirani so bili v skupini, ki sta 1 do 2 leti prejeli 2 do 8 mg/dan risperidona ali haloperidol. Pri bolnikih, ki so prejeli risperidon, je bil čas do ponovnega pojava simptomov shizofrenije v tem časovnem obdobju daljši kot pri tistih, ki so prejeli haloperidol.

Manične epizode pri bipolarni motnji

Učinkovitost risperidona v monoterapiji akutnega zdravljenja maničnih epizod, ki so povezane z bipolarno motnjo tipa I, so ocenjevali v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah monoterapije pri približno 820 bolnikih z bipolarno motnjo tipa I, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem. V treh študijah je bil risperidon v odmerkih od 1 do 6 mg/dan (začetni odmerek v dveh študijah je bil 3 mg, v eni pa 2 mg) značilno učinkovitejši v primerjavi s placebom glede na vnaprej postavljen primarni cilj, t.j. sprememba skupne ocene po lestvici YMRS (*Young Mania Rating Scale*) glede na izhodiščno vrednost v 3. tednu. Sekundarni rezultati učinkovitosti so bili večinoma v skladu s primarnimi. Odstotek bolnikov z $\geq 50\%$ zmanjšanjem skupne ocene po lestvici YMRS v 3. tednu glede na izhodiščno vrednost je bil pri risperidonu značilno višji kot pri placebu. Ena izmed treh študij je vključevala skupino s haloperidolom in 9 tedensko dvojno slepo vzdrževalno fazo. Sprememba skupne ocene po YMRS glede na izhodiščno vrednost je kazala na stalno izboljševanje in je bila v 12. tednu primerljiva med risperidonom in haloperidolom.

Učinkovitost zdravljenja akutne manije z risperidonom, dodanim k stabilizatorjem razpoloženja, je bila prikazana v eni od dveh 3 tedenskih dvojno slepih študijah pri približno 300 bolnikih, ki so ustrezali DSM-IV kriterijem za bipolarno motnjo tipa I. V 3 tedenski študiji je bilo zdravljenje z dodatkom 1 do 6 mg/dan risperidona, z začetnim odmerkom 2 mg/dan, k litiju ali valproatu, uspešnejše kot sam litij ali valproat glede na vnaprej postavljen primarni cilj, ki je bil sprememba skupne ocene po lestvici YMRS (*Young Mania Rating Scale*) glede na izhodiščno vrednost v 3. tednu. V drugi 3 tedenski študiji zdravljenje z 1 do 6 mg/dan risperidona, z začetnim odmerkom 2 mg/dan, skupaj z litijem, valproatom ali karbamazepinom, ni bilo uspešnejše kot sam litij, valproat ali karbamazepin v zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS. Možen razlog za neuspeh te študije je povečan očistek risperidona in 9-hidroksirisperidona s karbamazepinom, kar je pripeljalo do vrednosti risperidona in 9-hidroksirisperidona, ki so nižje od terapevtskih. Ko so v *post hoc* analizi izpustili podatke iz skupine s karbamazepinom, je bil risperidon skupaj z litijem in valproatom uspešnejši pri zmanjšanju skupne ocene po lestvici YMRS kot litij in valproat sama.

Perzistentna agresija pri bolnikih z demenco

Učinkovitost risperidona pri zdravljenju vedenjskih in psiholoških simptomov demence (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD*), ki vključujejo vedenjske motnje, kot so agresija, agitacija, psihoza, motnje aktivnosti in čustvovanja, je bila prikazana v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 1.150 starejših bolnikih z zmerno do hudo demenco. Ena študija je vključevala določene odmerke risperidona; 0,5, 1 in 2 mg/dan. Dve študiji s poljubnim odmerkom risperidona sta vključevali dve skupini z odmerki od 0,5 do 4 mg/dan ter 0,5 do 2 mg/dan. Risperidon je bil statistično značilno boljši in klinično pomembnejši pri zdravljenju agresije in manj uspešen pri zdravljenju agitacije in psihoze pri starejših bolnikih z demenco (merjeno po BEHAVE-AD (*Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease*) in CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*) lestvici). Učinek zdravljenja z risperidonom je bil neodvisen od rezultatov kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti (KPSS) (in posledično od stopnje demence); od sedativnih lastnosti risperidona; od prisotnosti ali odsotnosti psihoze in od vrste demence, Alzheimerjeve, vaskularne ali mešane (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Vedenjske motnje

Učinkovitost risperidona pri kratkotrajnem zdravljenju razdiralnih motenj vedenja je bila prikazana v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih pri približno 240 bolnikih, starih od 5 do 12 let, z diagnozo razdiralne motnje vedenja po DSM-IV in podpovprečnimi inteligenčnimi sposobnostmi ali blago do zmerno duševno manjrazvitostjo/težavami pri učenju. V teh dveh študijah je bil risperidon v odmerkih od 0,02 do 0,06 mg/kg/dan značilno bolj učinkovit kot placebo glede na vnaprej postavljen primarni cilj: sprememba skupne ocene po lestvici N-CBRF (*Nisonger-Child Behaviour Rating Form*) glede na izhodiščno vrednost v 6. tednu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Risperidon se presnavlja v 9-hidroksirisperidon, ki ima podobne farmakološke lastnosti kot risperidon (glejte Biotransformacija in izločanje).

Absorpcija

Risperidon se po peroralni uporabi popolnoma absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi v 1 do 2 urah. Absolutna biološka uporabnost risperidona po peroralni aplikaciji je 70 % (CV = 25 %). Relativna biološka uporabnost risperidona po peroralni aplikaciji tablet je 94 % (CV = 10 %) v primerjavi z raztopino.

Hrana ne vpliva na absorpcijo, zato se risperidon lahko jemlje ne glede na obroke hrane. Pri večini bolnikov je stanje dinamičnega ravnovesja risperidona doseženo v enem dnevu, 9-hidroksirisperidona pa v 4 do 5 dneh.

Porazdelitev

Risperidon se hitro porazdeli. Volumen porazdelitve je 1–2 l/kg. V plazmi se risperidon veže na albumin in α 1-kisli glikoprotein. Na plazemske beljakovine se veže 90 % risperidona in 77 % 9-hidroksirisperidona.

Biotransformacija in izločanje

Citokrom CYP2D6 presnovi risperidon v 9-hidroksirisperidon, ki ima podobno farmakološko delovanje kot risperidon. Risperidon skupaj z 9-hidroksirisperidonom tvori aktivno antipsihotično frakcijo. Citokrom CYP2D6 je podvržen genskemu polimorfizmu. Ljudje z dobro presnovo CYP2D6 hitro pretvorijo risperidon v 9-hidroksirisperidon, medtem ko ga ljudje s slabo presnovo CYP2D6 pretvorijo veliko počasneje. Čeprav imajo ljudje z boljšo presnovo manjše koncentracije risperidona in večje koncentracije 9-hidroksirisperidona kot tisti s slabšo presnovo, je skupna farmakokinetika risperidona in 9-hidroksirisperidona (to je aktivna antipsihotična frakcija) po enkratnem ali večkratnem odmerku pri obeh skupinah podobna.

Risperidon se presnavlja tudi z N-dealkilacijo. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da risperidon v terapevtskih koncentracijah bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5. En teden po peroralni aplikaciji risperidona se 70 % odmerka izloči z urinom, 14 % pa z blatom. Risperidon in 9-hidroksirisperidon predstavljata 35–45 % peroralnega odmerka v urinu. Ostalo so neaktivni metaboliti. Po peroralni uporabi pri psihotičnih bolnikih se risperidon izloča z razpolovnim časom okoli 3 ure. Razpolovni čas izločanja 9-hidroksirisperidona in aktivne antipsihotične frakcije je 24 ur.

Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije risperidona so v razponu terapevtskih odmerkov odvisne od odmerka.

Starejši, okvara jeter in ledvic

Farmakokinetična študija po enkratnem odmerku peroralnega risperidona pri starejših bolnikih je pokazala v povprečju za 43 % večje plazemske koncentracije aktivne antipsihotične frakcije, 38 % daljši razpolovni čas in zmanjšan očistek aktivne antipsihotične frakcije za 30 %.

Pri odraslih z zmerno okvaro ledvic je bil očistek aktivne oblike ~ 48 % očistka pri zdravih, mladih odraslih osebah. Pri odraslih s hudo okvaro ledvic je bil očistek aktivne oblike ~ 31 % očistka pri zdravih, mladih odraslih osebah. Razpolovni čas aktivne oblike je bil 16,7 ur pri mladih odraslih, 24,9 ur pri odraslih z zmerno okvaro ledvic (ali ~ 1,5-krat daljši kot pri mladih odraslih) in 28,8 ur pri tistih s hudo okvaro ledvic (ali ~ 1,7-krat daljši kot pri mladih odraslih). Pri bolnikih z okvaro jeter so bile plazemske koncentracije normalne, srednje plazemske koncentracije prostega risperidona pa so bile zvečane za 37,1 %.

Peroralni očistek in razpolovni čas izločanja risperidona in njegove aktivne oblike pri odraslih z zmerno in hudo okvaro jeter se nista pomembno razlikovala od tistih pri mladih zdravih odraslih osebah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika risperidona, 9-hidroksirisperidona in aktivne antipsihotične frakcije je podobna pri otrocih in odraslih.

Spol, rasa, kajenje

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala vplivov spola, rase ali kajenja na farmakokinetiko risperidona ali aktivne antipsihotične frakcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah (sub)kronične toksičnosti na spolno nezrelih podganah in psih je bil prisoten odmerka odvisen vpliv na spolovila in na mlečne žleze samcev in samic. Ti učinki so bili povezani s povečanimi serumskimi koncentracijami prolaktina, ki so posledica antagonističnega delovanja risperidona na dopaminske receptorje D₂. Poleg tega so študije na tkivnih kulturah pokazale, da prolaktin lahko spodbudi rast rakavih celic pri raku dojke pri ljudeh. Risperidon ni bil teratogen pri podganah in kuncih. V študijah reprodukcije z risperidonom pri podganah so opazili neželene učinke na obnašanje med parjenjem pri starših in na porodno maso in stopnjo preživetja mladičev. Pri podganah je bila intrauterina izpostavljenost risperidonu povezana s kognitivnim primanjkljajem v odrasli dobi. Drugi antagonisti dopamina so po dajanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj pri mladičih. V študiji toksičnosti pri mladih podganah so opazili povečano smrtnost mladičev in zapoznel telesni razvoj. V 40 tedenski študiji pri mladih psih so opazili zapoznelo spolno dozorevanje. Pri odmerkih, ki so bili 3,6-krat večji od največje peroralne izpostavljenosti pri mladostnikih (1,5 mg/dan, na osnovi AUC), vpliva na rast dolgih kosti ni bilo. Učinke na rast dolgih kosti in spolno dozorevanje psos so opazili pri odmerkih, ki so bili 15-krat večji od največje peroralne izpostavljenosti pri mladostnikih.

V številnih različnih testih risperidon ni bil genotoksičen. Pri študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših so opazili povečanje pogostnosti adenomov žleze hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečne žleze (pri obeh vrstah). Ti tumorji so lahko povezani z dolgotrajnejšim antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje D₂ in s hiperprolaktinemijo. Pomembnost najdbe tumorjev pri glodalcih za oceno tveganja pri človeku ni znana. *In vitro* in *in vivo* študije na živalskih modelih kažejo, da visoki odmerki risperidona lahko povzročijo podaljšanje intervala QT, kar povezujejo s teoretičnim povečanim tveganjem za pojav *Torsades de pointes* pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Risperidon Alkaloid-INT 2 mg filmsko obložene tablete:

Jedro tablete

laktoza monohidrat,

mikrokristalna celuloza (E460),
magnezijev stearat (E470b),
koloidni, brezvodni silicijev dioksid (E551),
premreženi natrijev karmelozat (E468).

Filmska obloga

hidroksipropilceluloza (E463),
titanov dioksid (E171),
sončno rumeno FCF (E110).

Risperidon Alkaloid-INT 3 mg filmsko obložene tablete:

Jedro tablete

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza (E460),
magnezijev stearat (E470b),
koloidni, brezvodni silicijev dioksid (E551),
premreženi natrijev karmelozat (E468),
kinolinsko rumeno (E104).

Filmska obloga

hidroksipropilceluloza (E463),
titanov dioksid (E171),
kinolinsko rumeno (E104).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Risperidon Alkaloid-INT 2 mg filmsko obložene tablete:

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih oмотih iz Al/PVC folije po 10 tablet. Škatla vsebuje 20 tablet (2 pretisna omota).

Risperidon Alkaloid-INT 3 mg filmsko obložene tablete:

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih oмотih iz Al/PVC folije po 10 tablet. Škatla vsebuje 20 tablet (2 pretisna omota).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

JAZMP-IB/010, IB/017-3. 7. 2019

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

H/09/01359/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 7. 10. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 3. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 7. 2019