

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risperigamma, 1 mg, tabletki powlekane
Risperigamma, 2 mg, tabletki powlekane
Risperigamma, 3 mg, tabletki powlekane
Risperigamma, 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana produktu Risperigamma, 1 mg zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza 117,8 mg.

Każda tabletki powlekana produktu Risperigamma, 2 mg zawiera 2 mg rysperydonu (*Risperidonum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza 116,8 mg i żółcień pomarańczowa (E110) 0,034 mg.

Każda tabletki powlekana produktu Risperigamma, 3 mg zawiera 3 mg rysperydonu (*Risperidonum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza 115,8 mg.

Każda tabletki powlekana produktu Risperigamma, 4 mg zawiera 4 mg rysperydonu (*Risperidonum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza 114,8 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Risperigamma, 1 mg: białe, podłużne tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach.
Risperigamma, 2 mg: pomarańczowe, podłużne tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach.
Risperigamma, 3 mg: żółte, podłużne tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach.
Risperigamma, 4 mg: zielone podłużne tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletki może być podzielona na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane jest wskazany w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, nie reagujących na metody niefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób.

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane jest wskazany w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM – IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego. Farmakoterapia powinna stanowić integralną część wszechstronnego programu terapeutycznego, obejmującego działania psychospołeczne i edukacyjne. Zaleca

się, aby rysperydon był przepisywany przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii dziecięcej oraz psychiatrii dziecięcej i młodzieżowej lub lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schizofrenia

Dorośli

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane może być podawany raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg rysperydonu na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. Przeciętna, optymalna dawka terapeutyczna wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca.

Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności niż mniejsze dawki, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości występowania objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie zaleca się ich stosowania.

Pacjenci w wieku podeszłym

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Dorośli

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane należy podawać raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg.

W razie konieczności, dawkę powinno zwiększać się o 1 mg raz na dobę, nie częściej niż co 24 godziny. Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od optymalnej skuteczności i tolerancji u każdego pacjenta. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 6 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych.

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych objawowo, kontynuacja leczenia produktem leczniczym Risperigamma, tabletki powlekane musi być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

Pacjenci w wieku podeszłym

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność, ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności, dawka może być indywidualnie zwiększana o 0,25 mg dwa razy na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może jednak być konieczne stosowanie dawek do 1 mg dwa razy na dobę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera.

Pacjentów należy poddawać regularnej i częstej ocenie rozważając potrzebę kontynuacji leczenia.

Zaburzenia zachowania

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 18 lat.

U osób o masie ciała 50 kg lub powyżej, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg raz na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów rysperydon jest skuteczny w dawce 0,5 mg raz na dobę, natomiast u innych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania leku w dawce 1,5 mg raz na dobę.

U osób o masie ciała poniżej 50 kg, zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,25 mg na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów rysperydon jest skuteczny w dawce 0,25 mg raz na dobę, natomiast u innych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania leku w dawce 0,75 mg raz na dobę.

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych objawowo, kontynuacja leczenia rysperydonem powinna być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 5 lat, ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rysperydonu w tym wskazaniu u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek eliminacja czynnej frakcji przeciwpsychotycznej następuje wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu jest zwiększone.

Bez względu na rodzaj wskazania terapeutycznego, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, powinno się zmniejszyć o połowę dawkę początkową i kolejne dawki rysperydonu oraz stosować wolniejsze zwiększanie dawek.

W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane powinien być stosowany z ostrożnością.

Sposób podania

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

W przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Po nagłym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych stosowanych w dużych dawkach, bardzo rzadko opisywano objawy wynikające z ich odstawienia, w tym: nudności, wymioty, nadmierne pocenie się i bezsenność (patrz punkt 4.8). Mogą także ponownie wystąpić objawy psychotyczne i ruchy mimowolne (takie jak akatyzje, dystonie i dyskinezy).

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon

Jeśli ma to uzasadnienie medyczne, zaleca się stopniowe wycofywanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Risperigamma, tabletki powlekane. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię produktem leczniczym Risperigamma, tabletki powlekane, należy rozpocząć od zastąpienia nim następnego planowanego wstrzyknięcia. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rysperydon lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Produkt leczniczy Risperigamma, 2 mg, tabletki powlekane jest przeciwwskazany u osób z nadwrażliwością na żółcień pomarańczową (E 110).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Zwiększona śmiertelność u osób w podeszłym wieku z otępieniem W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach rysperydonu podawanego doustnie kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, częstość zgonów wynosiła 4,0% wśród pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wynosił 1,21 (0,7; 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat). Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że wśród osób w podeszłym wieku z otępieniem, które były leczone konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi występowało niewielkie zwiększenia ryzyka zgonu w porównaniu z grupą pacjentów, która nie była leczona. Nie ma wystarczających danych, aby ocenić dokładnie stopień ryzyka jak również powód wzrostu tego ryzyka pozostaje nieznany. Brak wystarczających danych, aby podać dokładną ocenę wielkości ryzyka. Nie jest też znana przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie wiadomo w jakim stopniu te wnioski dotyczą zwiększonej umieralności w badaniach obserwacyjnych mogą być przypisywane lekom przeciwpsychotycznym, w odniesieniu do niektórych cech pacjentów.

Jednoczesne stosowanie furosemidu

W badaniach klinicznych rysperydonu, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej śmiertelności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną umieralność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie powodowało podobnych skutków.

Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patofizjologicznego mechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje, i czynnika powodującego zgon. Należy jednak zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz podawaniu rysperydonu z innymi diuretykami o silnym działaniu. Nie stwierdzono zwiększonej umieralności u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na umieralność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ang. *Cerebrovascular Adverse Events, CVAE*)

W kontrolowanych placebo badaniach pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, stwierdzono zwiększenie częstości (około trzykrotne) występowania zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak udar mózgu (w tym przypadki śmiertelne) i przemijające napady niedokrwienne, u pacjentów

leczonych rysperydonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (średni wiek 85 lat; przedział: 73-97 lat). Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych w grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat) z otępieniem, wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ciężkie i nieciężkie, łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych rysperydonem, oraz u 1,2% (8/712) pacjentów, którym podawano placebo. Iloraz szans (przy 95% przedziale ufności) wynosił 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Zwiększone ryzyko nie może być wykluczone dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji. Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego niż u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimerera. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż otępieniem w chorobie Alzheimerera nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka udaru mózgu. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz problemy z mową lub z widzeniem. Bezzwłocznie należy wtedy rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimerera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wspierając metody nie farmakologiczne wykazujące ograniczoną skuteczność lub jej brak, oraz gdy istnieje potencjalne ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych.

Pacjentów należy poddawać regularnej ocenie z rozważeniem potrzeby kontynuacji leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy dostosowywania dawki. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu leku do obrotu, w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych. Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, odwodnienie, hipowolemia, choroby naczyniowo-mózgowe) i zgodnie z zaleceniami, zwiększać dawkę stopniowo (patrz punkt 4.2.). W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Obserwowano występowanie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy w czasie podawania leków przeciwpsychotycznych w tym produkcie leczniczym Risperigamma, tabletki powlekane. W trakcie badań postmarketingowych, agranulocytozę obserwowano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów). Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie znaczącym klinicznie niskim poziomem białych krwinek lub polekową leukopenią i (lub) neutropenią powinni pozostawać pod kontrolą przez kilka pierwszych miesięcy leczenia. Przy pierwszych objawach klinicznie znaczącego spadku liczby białych krwinek, gdy nie ma innych czynników sprawczych, należy rozważyć odstawienie produktu Risperigamma, tabletki powlekane. Pacjenci z klinicznie znaczącą neutropenią powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia gorączki oraz innych objawów zakażenia, a jeśli objawy takie wystąpią należy wprowadzić odpowiednie leczenie. U pacjentów z ostrą neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów < 1 x 10⁹/l) należy odstawić produkt Risperigamma, tabletki powlekane i obserwować poziom liczby białych krwinek aż do unormowania sytuacji.

Późne dyskiinezy/objawy pozapiramidowe

Działanie leków wykazujących właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów dopaminowych związane jest z występowaniem późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza mięśni języka i (lub) mięśni twarzy. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka wystąpienia późnych dyskinez. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia wszelkimi lekami przeciwpysychotycznymi.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Donoszono o występowaniu - podczas stosowania leków przeciwpysychotycznych - złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Ponadto, może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpysychotycznych, w tym produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpysychotycznych, w tym produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Rysperydon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U pacjentów obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpysychotyczne; ci pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Objawy zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpysychotyczne mogą obejmować: splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia rysperydonem, stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach, donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Bardzo rzadko donoszono o kwasicy ketonowej i rzadko o śpiączce cukrzycowej. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej, zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpysychotycznej. Pacjenci leczeni jakimkolwiek nietypowym produktem przeciwpysychotycznym, w tym rysperydonem, powinni być monitorowani ze względu na występowanie objawów hiperglikemii (jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie), a u pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie glukozy.

Zwiększenie masy ciała

U pacjentów przyjmujących rysperydon obserwowano zwiększenie masy ciała. Należy regularnie monitorować zwiększenie masy ciała.

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. Pomimo, że nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpysychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku.

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynemią lub z guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Podobnie jak inne leki przeciwpysychotyczne, należy zachować ostrożność przepisując rysperydon pacjentom z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, bradykardią

lub zaburzeniem równowagi elektrolitowej (niedoborem potasu lub magnezu), ponieważ lek może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii.

Ostrożność należy także zachować w przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT.

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżać próg drgawkowy.

Priapizm

W związku z działaniem blokującym receptor alfa-adrenergiczny, podczas leczenia produktem leczniczym Risperigamma, tabletki powlekane może wystąpić priapizm.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane pacjentom, u których mogą wystąpić czynniki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

Działanie przeciwwymiotne

W przedklinicznych badaniach z rysperydonem obserwowano działanie przeciwwymiotne. Działanie to, jeśli wystąpi u ludzi, może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany takie jak niedrożność jelit, zespół Reye' a i nowotwór mózgu.

Niewydolność nerek i wątroby

Pacjenci z niewydolnością nerek mają zmniejszoną zdolność do wydalania aktywnej przeciwpsychotycznej frakcji w porównaniu do dorosłych z normalną czynnością nerek. U pacjentów z niewydolnością wątroby występuje zwiększenie stężenia wolnych frakcji rysperydonu w osoczu (patrz punkt 4.2).

Zakrzepica zatorowa żył

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang. Venous thromboembolism). Ze względu na występujące często u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nabyte czynniki ryzyka VTE, przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia rysperydonem należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów leczonych produktami o działaniu na receptory alfa adrenergiczne w tym produktem leczniczym Risperigamma, tabletki powlekane, podczas operacji zaćmy obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.8).

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może powodować zwiększenie ryzyka powikłań ze strony oka podczas i po zabiegu chirurgicznym. Przed chirurgicznymi zabiegami okulistycznymi należy poinformować lekarza okulistę o stosowaniu obecnie lub w przeszłości produktów o działaniu na receptory alfa adrenergiczne. Nie wykazano potencjalnych korzyści odstawienia produktów o działaniu na receptory alfa adrenergiczne przed operacją zaćmy, należy więc ocenić ryzyko przerwania terapii przeciwpsychotycznej.

Populacja pediatryczna

Przed przepisaniem rysperydonu dzieciom i młodzieży z zaburzeniami zachowania należy przeprowadzić dokładną analizę fizycznych i społecznych przyczyn zachowań agresywnych, takich jak ból czy niewłaściwe wymagania środowiskowe.

Działanie sedatywne rysperydonu należy w tej populacji dokładnie obserwować ze względu na możliwy wpływ na zdolność uczenia się. Zmiana czasu podawania rysperydonu może zmniejszyć wpływ sedacji na koncentrację u dzieci i młodzieży.

Stosowanie rysperydonu wiąże się ze wzrostem średniej masy ciała i indeksu BMI.

Zaleca się zważenie pacjenta przed rozpoczęciem leczenia oraz regularne sprawdzanie masy ciała w trakcie leczenia.

Zmiany wzrostu stwierdzone w długotrwałych, otwartych badaniach rozszerzonych mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Wpływ długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany.

Ze względu na możliwość wpływu dłuższej trwającej hiperprolaktynemii na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe dzieci i młodzieży, należy prowadzić regularną ocenę kliniczną stanu endokrynologicznego pacjenta, obejmującą pomiary wzrostu, masy ciała, dojrzewania płciowego, kontrolę występowania miesiączkowania i innych potencjalnych działań prolaktynozależnych.

Podczas leczenia rysperydonem należy regularnie kontrolować występowanie objawów pozapiramidowych oraz innych zaburzeń ruchu.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2.

Substancje pomocnicze

Tabletki powlekane zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Risperigamma, 2 mg, tabletki powlekane zawiera żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, np.: leki przeciwaritmiczne (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: amitryptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (np.: chinina i meflochina), oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), bradykardię lub z lekami hamującymi metabolizm wątrobowy rysperydonu. Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Możliwość wpływu produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane na inne leki

Rysperydon należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi ośrodkowo - w szczególności produktami zawierającymi alkohol, opioidy, leki przeciwhistaminowe oraz benzodiazepiny - ze względu na zwiększone ryzyko sedacji.

Rysperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli skojarzenie wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków.

Po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu obserwowano istotne klinicznie niedociśnienie po zastosowaniu rysperydonu w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Rysperydon nie ma istotnego klinicznie wpływu na parametry farmakokinetyczne litu, kwasu

walproinowego, digoksyny lub topiramatu.

Możliwość wpływu innych leków na produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane

Karbamazepina zmniejsza stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu krwi. Podobne działanie można zaobserwować podczas stosowania leków, takich jak np. ryfampicyna, fenytoina i fenobarbital, indukujących enzym wątrobowy CYP 3A4 jak również glikoproteinę P. W przypadku rozpoczęcia lub przerwania leczenia karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi enzym wątrobowy CYP 3A4 i (lub) glikoproteinę P (P-gp), lekarz powinien ponownie określić dawkowanie produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane.

Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory CYP 2D6 zwiększają stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale w mniejszym stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Oczekuje się, że inne inhibitory CYP 2D6, takie jak chinidyna mogą wpływać w podobny sposób na stężenia rysperydonu w osoczu. Jeżeli rozpoczyna się lub kończy równoczesne stosowanie fluoksetyny lub paroksetyny z rysperydonem, lekarz powinien ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu.

Werapamil - inhibitor CYP 3A4 i P-gp, zwiększa stężenie rysperydonu w osoczu.

Galantamina i donepezyl nie mają istotnego klinicznie wpływu na parametry farmakokinetyczne rysperydonu i czynną frakcję przeciwpsychotyczną rysperydonu.

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre leki beta-adrenolityczne mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Amitryptylina nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu ani na czynną frakcję przeciwpsychotyczną. Cymetydyna i ranitydyna zwiększają dostępność biologiczną rysperydonu, ale jedynie w minimalnym stopniu wpływają na czynną frakcję przeciwpsychotyczną. Erytromycyna inhibitor CYP 3A4 nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np.: metylofenidatu) z rysperydonem u dzieci i młodzieży nie wpływa na farmakokinetykę ani skuteczność rysperydonu.

Zwiększona umieralność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem stosujących równocześnie furosemid – patrz punkt 4.4.

Jednoczesne stosowanie doustne rysperydonu z paliperydonem nie jest zalecane, ponieważ paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i takie skojarzenie może prowadzić do dodatkowej ekspozycji na czynną frakcję przeciwpsychotyczną.

Populacja pediatryczna

Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko wśród dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego rysperydonu, lecz stwierdzano innego rodzaju działania toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Noworodki narażone na działanie produktów przeciwpsychotycznych (w tym rysperydonu) podczas trzeciego trymestru ciąży, są w grupie ryzyka działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) reakcji odstawiennych, o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, hipertonię, niedociśnienie drżenie, senność, zaburzenia oddechowate lub zaburzenia odżywiania. W związku z tym należy monitorować noworodki.. Produktu leczniczego Risperigamma, tabletki powlekane nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W przypadku konieczności przerwania leczenia rysperydonem w okresie ciąży, nie należy przerywać leczenia gwałtownie.

Karmienie piersią

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu do mleka. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon także przenikają w małych ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Brak danych dotyczących działań niepożądanych występujących u niemowląt karmionych piersią. Dlatego należy rozważyć stosunek korzyści z karmienia piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka.

Płodność

Podobnie jak inne produkty, które antagonizują receptory D₂ dopaminy, produkt Risperigamma, tabletki powlekane podnosi poziom prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować podwzgórze GnRH powodując zmniejszone wydzielania gonadotropiny przez przysadkę. To z kolei może hamować funkcje rozrodcze upośledzając steroidogenezę gonadalną zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

Brak wystarczających danych z badań nieklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Risperigamma, tabletki powlekane może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ nerwowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom należy doradzać powstrzymanie się od prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn do czasu poznania ich indywidualnej wrażliwości na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość występowania $\geq 10\%$) to: parkinsonizm, sedacja i (lub) senność, ból głowy oraz bezsenność.

Działania niepożądane, które wydają się być zależne od dawki to parkinsonizm i akatyzja.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu według częstości występowania wynikającej z badań klinicznych produktu Risperigamma.

Zastosowano następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane				
	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zapalenie ucha, grypa	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie oka, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, zakażenia wirusowe, roztoczoze	zakażenia	

			zapalenie skóry		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek, trombocytopenia, anemia, zmniejszony hematokryt, zwiększona liczba eozynofili	agranulocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcje anafilaktyczne ^c	
Zaburzenia endykronologiczne		hiperprolaktynemia ^a		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu	cukrzyca ^b , hiperglikemia, polidypsja, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	zatrucie wodne ^c , hipoglikemia, hiperinsulinemia ^c , zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^d	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, niepokój	mania, stan splątania, zmniejszenie libido, nerwowość, koszmary nocna	stępienie uczuć, brak orgazmu	
Zaburzenia układu nerwowego	sedacja, senność ^a , parkinsonizm ^d , ból głowy	akatyzyja ^d , dystonia ^d , zawroty głowy, dyskineza ^d , drżenie	późna dyskineza, udar naczyniowy mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, obniżony stan świadomości, drgawki ^d , omdlenia, nadaktywność psychomotoryczna, zaburzenia równowagi, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy po zmianie pozycji,	złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, śpiączka cukrzycowa, drżenie głowy	

			zaburzenia uwagi, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja		
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	światłowstręt, zespół suchego oka, zwiększone wydzielanie łez, przekrwienie oka,	jaskra, zaburzenia ruchu gałki ocznej, uciekanie gałek ocznych, wydzielina z oczu, śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki ^c	
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum uszny, ból ucha		
Zaburzenia serca		tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużony odstę QT, bradykardia, nieprawidłowość i w badaniu EKG, kołatanie serca	Arytmia zatokowa	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy	zatorowość płucna, zakrzepica żylna	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa	zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, rżęzenie, świszczący oddech, chrypka, zaburzenia oddychania	zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, uczucie dyskomfortu w brzuchu, wymioty,	nietrzymanie kału, guz kałowy, zapalenie żołądka i jelit,	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka,	niedrożność jelit

		nudności, zaparcie, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, ból zębów	zaburzenia połykania, wzdęcia	zapalenie warg	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, nadmierne rogowacenie skóry, wypryski, sucha skóra, odbarwienie skóry, trądzik, łojotokowe zapalenia skóry, choroby skóry, zmiany na skórze	wysypka polekowa, łupież	obrzęk
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		skurcz mięśni, ból mięśniowo- kostny, ból pleców, ból stawów	zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	częstomocz, zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu		
Ciąża, okres okołoporodowy i połóg				noworodkowy zespół odstawienny ^c	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania , ginekommastia, mlekoktok, zaburzenia seksualne, ból piersi, uczucie dyskomfortu w piersiach, upławy z narządów rodnych	priapizm ^c , opóźnienie miesiączki, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w		obrzęk ^d , gorączka, ból	obrzęk twarzy, dreszcze,	Hipotermia, zmniejszenie	

miejscu podania		w klatce piersiowej, osłabienie, zmęczenie, ból	zwiększenie temperatury ciała, zaburzenia chodu, pragnienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, złe samopoczucie, nienormalne uczucie dyskomfortu	temperatury ciała, uczucie zimna w kończynach, zespół odstawienny, stwardnienie tkanki ^c	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamilo transferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczką	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		upadek	ból		

^a Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, mlekotoku.

^b W badaniach kontrolowanych placebo donoszono o cukrzycy występującej u 0,18% pacjentów leczonych rysperydonem w porównaniu do 0,11% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach, wyniosła 0,43% u wszystkich leczonych rysperydonem osób.

^c Nie stwierdzone w badaniach klinicznych rysperydonu, ale zaobserwowane w badaniach postmarketingowych rysperydonu.

^d Zespół pozapiramidowy może się objawiać: **parkinsonizmem** (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykinezja, hipokinezja, maskowaty wyraz twarzy, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładzizny czoła), **akatyzią** (akatyzią, niepokój ruchowy, hyperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, **dyskinezą** (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią.

Dystonia obejmuje tu dystonię, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręczy szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus skurcz języka, szczękocisk. Drżenie obejmuje tu drżenie i spoczynkowe drżenie w chorobie Parkinsona. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe.

Bezsenność obejmuje: trudności w zasypianiu po położeniu się do łóżka i trudności w zasypianiu po obudzeniu się w nocy. **Drgawki**: napady Grand mal. **Zaburzenia miesiączkowania**: nieregularne miesiączki, skąpa miesiączka. **Obrzęk**: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty

Działania niepożądane odnotowane z udziałem paliperydonu.

Paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i dlatego profil ich działań niepożądanych jest podobny. Oprócz powyższej listy działań niepożądanych, odnotowano następujące działania niepożądane po

zastosowaniu paliperidonu. Mogą one wystąpić również po zastosowaniu produktu Risperigamma, tabletki powlekane.

Zaburzenia serca: zespół tachykardii postawno-ortostatycznej

Oddziaływania związane z klasą leku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych stwierdzano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Innymi związanymi z klasą leków działaniami na serce, opisywanymi dla leków przeciwpsychotycznych powodujących wydłużenie odcinka QT są: arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa, nagły zgon, zatrzymanie akcji serca i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych odnotowano przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej w tym zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich (częstość nieznana).

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo określano stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią otrzymujących rysperydon i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ masy początkowej. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnego zwiększenia liczby przypadków zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej rysperydon (18%), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (9%). Analizując połączone dane z kontrolowanych placebo, trwających 3 tygodnie badań z udziałem dorosłych pacjentów z ostrą manią, poziom występowania zwiększenia masy ciała $\geq 7\%$ w momencie zakończenia badania był porównywalny dla grup otrzymujących rysperydon (2,5%) oraz grup otrzymujących placebo (2,4%) i był nieznacznie większy w aktywnej grupie kontrolnej (3,5%).

W populacji dzieci i młodzieży wykazujących zaburzenia zachowania i inne zachowania destrukcyjne, w badaniach długotrwałych stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach terapii. Oczekiwane zwiększenie masy ciała u zdrowych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi 3 do 5 kg rocznie. W wieku od 12 do 16 lat, u dziewcząt utrzymuje się tempo zwiększania masy ciała wynoszące od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców masa zwiększa się o około 5 kg rocznie.

Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych

Niepożądane działania produktu leczniczego obserwowane częściej u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem lub u dzieci, w porównaniu z populacją osób dorosłych, opisano poniżej:

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem

U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem działaniami niepożądanymi opisywanymi w badaniach klinicznych były przemijające napady niedokrwienne oraz udary naczyniowe mózgu, występujące odpowiednio z częstością 1,4% i 1,5%. Dodatkowo opisywano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w innych populacjach osób dorosłych i wynoszącą $\geq 5\%$: zakażenia dróg moczowych, obrzęk obwodowy, letarg i kaszel.

Dzieci i młodzież

Zasadniczo typ działań niepożądanych u dzieci jest podobny do działań niepożądanych występujących u dorosłych.

U dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) opisywano następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ i co najmniej dwa razy częściej niż w badaniach klinicznych u osób dorosłych: senność i (lub) uspokojenie, zmęczenie, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączkę, drżenie, biegunkę i mimowolne oddawanie moczu.

Nie zbadano w odpowiedni sposób wpływu długoterminowej terapii rysperydonem na dojrzałość płciową i wzrost (patrz punkt 4.4 Dzieci i młodzież).

Produkt leczniczy Risperigamma, 2 mg, tabletki powlekane zawiera żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Opisywane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania wynikały na ogół z nasilenia farmakologicznego działania rysperydonu. Należały do nich: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawki. Opisywano występowanie *torsade de pointes* w związku z jednoczesnym przedawkowaniem rysperydonu i paroksetyny.

W przypadku ostrego przedawkowania, należy zawsze brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami jednocześnie.

Leczenie

Należy uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednią podaż tlenu i wentylację. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka (gdy pacjent jest nieprzytomny, po zaintubowaniu) oraz podanie węgla aktywowanego ze środkami przeczyszczającym, i jedynie w przypadku, gdy od przyjęcia leku nie upłynęła godzina. Natychmiast należy rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym, w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca.

Nie ma swoistego antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować lek antycholinergiczny. Należy dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpsychotyczne

Kod ATC: N05A X08

Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotonergicznym 5-HT₂ i dopaminergicznym D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α -2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznym. Pomimo tego, że rysperydon jest silnym antagonistą

receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Działania farmakodynamiczne

Schizofrenia

Skuteczność rysperydonu w krótkotrwałej terapii schizofrenii stwierdzono w czterech badaniach trwających od 4 do 8 tygodni, które obejmowały ponad 2500 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym stopniowo zwiększano dawki do 10 mg/dobę (podawane dwa razy na dobę), stwierdzono, że rysperydon był bardziej skuteczny niż placebo wg oceny w skali *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*. W 8-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem czterech stałych dawek rysperydonu (2 mg, 6 mg, 10 mg i 16 mg na dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono, że wszystkie cztery grupy wykazują lepsze wyniki w skali *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* w porównaniu z placebo. W 8-tygodniowym badaniu dotyczącym porównania dawek z zastosowaniem pięciu stałych dawek rysperydonu (1 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg i 16 mg na dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono lepsze wyniki w skali PANSS dla grup otrzymujących dawki 4 mg, 8 mg i 16 mg na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą 1 mg rysperydonu na dobę. W 4-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym porównania dawek, przeprowadzonym z zastosowaniem dwóch stałych dawek rysperydonu (4 mg i 8 mg na dobę, podawanych raz na dobę), obie grupy uzyskały lepsze wyniki w skali PANSS w porównaniu z placebo, łącznie z całkowitym wynikiem PANSS i miarą odpowiedzi (>20% zmniejszenia całkowitego wyniku PANSS). W ramach dłuższego badania, dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie spełniających w większości kryteria DSM-IV dla schizofrenii, i klinicznie stabilnych od co najmniej 4 tygodni w okresie przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, randomizowano do grup otrzymujących 2 mg do 8 mg na dobę rysperydonu lub haloperydolu i przez 1 do 2 lat prowadzono obserwacje czy nie występują nawroty choroby. U pacjentów przyjmujących rysperydon stwierdzono znacząco dłuższy okres do wystąpienia nawrotu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi haloperydol.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Skuteczność rysperydonu w monoterapii ostrych epizodów manii związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I, wykazano w trzech podwójnie zaślepionych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych na około 820 pacjentach z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I, w oparciu o kryteria DSM-IV. W badaniach tych wykazano, że rysperydon podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę (dawka początkowa 3 mg w dwóch badaniach i 2 mg w jednym badaniu) był znacząco bardziej skuteczny od placebo w odniesieniu do wcześniej ustalonego punktu końcowego, tzn. zmiany w stosunku do wyniku początkowego w skali *Young Mania Rating Scale (YMRS)* w tygodniu 3. Wtórne wyniki skuteczności były ogólnie zgodne z wynikami pierwotnymi. Odsetek pacjentów, u których po 3 tygodniach zanotowano zmniejszenie o $\geq 50\%$ łącznego wyniku YMRS w stosunku do wyniku początkowego był znacząco większy dla rysperydonu niż dla placebo. Jedno z trzech badań obejmowało grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano w nim 9-tygodniową, podwójnie zaślepioną fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w trakcie badania i była w tygodniu 12 porównywalna dla rysperydonu i haloperydolu.

Skuteczność rysperydonu podawanego ze środkami stabilizującymi nastrój, w leczeniu ostrej manii wykazano w dwóch, trwających 3 tygodnie, podwójnie ślepych badaniach, obejmujących około 300 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla zaburzeń dwubiegunowych typu I. W jednym 3-tygodniowym badaniu stwierdzono, że rysperydon w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg na dobę podawaną z litem lub walproinianem, zapewniał osiągnięcie lepszego wyniku niż podawanie samego litu lub walproinianu, w odniesieniu do określonego wcześniej punktu końcowego, tzn. zmiany całkowitego wyniku w skali YMRS w tygodniu 3 względem wartości początkowej. W drugim, trwającym trzy tygodnie badaniu, rysperydon podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę, z początkową dawką 2 mg/dobę, w skojarzeniu z litem, walproinianem lub karbamazepiną nie okazał się skuteczniejszy niż sam lit,

walproinian lub karbamazepina w obniżaniu wyniku w skali YMRS. Możliwym wyjaśnieniem niepowodzenia tego badania jest indukcja klirensu rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadzi do mniejszych niż terapeutyczne stężeń rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w skojarzeniu z litem i walproinianem zapewniał większe obniżenie wyniku w skali YMRS, w porównaniu z działaniem samego litu lub walproinianu.

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem

Skuteczność rysperydonu w leczeniu Behawioralnych i Psychologicznych Objawów Demencji (ang. *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD*), obejmujących zaburzenia zachowania, takie jak: agresja, pobudzenie, psychoza, nadmierna aktywność i zaburzenia afektywne, wykazano w trzech podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, badaniach przeprowadzonych z udziałem 1150 pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W jednym z badań zastosowano stałe dawki rysperydonu wynoszące 0,5 mg, 1 mg i 2 mg na dobę. W dwóch badaniach z elastyczną dawką, podawano rysperydon w dawkach od 0,5 mg do 4 mg na dobę oraz odpowiednio od 0,5 mg do 2 mg na dobę. Stwierdzono statystycznie istotną i klinicznie znaczącą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji, i mniej znaczną w leczeniu pobudzenia i psychozy u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (wg pomiarów w skali Behavioural Pathology In Alzheimer's Disease Rating Scale [*BEGAVE-AD*] i *Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]*). Działanie terapeutyczne rysperydonu było niezależne od wyniku w skali Mini-Mental State Examination (*MMSE*), a w konsekwencji od zaawansowania otępienia, od uspokajających właściwości rysperydonu, od obecności lub braku psychozy, od typu otępienia – związanego z chorobą Alzheimera, naczyniowego lub mieszanego (patrz także punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Zaburzenia zachowania

Skuteczność rysperydonu w krótkotrwałym leczeniu zachowań destrukcyjnych wykazano w dwóch podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych z udziałem 240 pacjentów w wieku od 5 do 12 lat, z diagnozą zaburzeń zachowania (ang. *disruptive behaviour disorders - DBD*) wg kryteriów DSM-IV oraz graniczną funkcją intelektualną lub łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem zdolności uczenia się i (lub) upośledzeniem psychicznym. W tych dwóch badaniach stwierdzono, że rysperydon w dawkach od 0,02 do 0,06 mg/kg mc. na dobę był znacznie skuteczniejszy od placebo w odniesieniu do osiągnięcia pierwotnego punktu końcowego, tzn. zmiany wyniku w podskali Conduct Problem skali Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) względem wartości początkowej w tygodniu 6.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu (patrz *Metabolizm i wydalanie*).

Wchłanianie

Rysperydon jest po podaniu doustnym całkowicie wchłaniany i w ciągu 1 do 2 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu krwi. Bezwzględna dostępność biologiczna rysperydonu po podaniu doustnym wynosi 70% (CV=25%). Względna dostępność biologiczna rysperydonu po podaniu doustnym, uwolnionego z tabletki wynosi 94% (CV=10%) w porównaniu z roztworem.

Obecność pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku, dlatego rysperydon może być podawany w trakcie posiłków lub pomiędzy posiłkami. Stan stacjonarny rysperydonu występuje u większości pacjentów w ciągu jednego dnia. Stan stacjonarny 9-hydroksyrysperydonu występuje w ciągu 4-5 dni stosowania leku.

Dystrybucja

Dystrybucja rysperydonu przebiega szybko. Objętość dystrybucji wynosi 1 do 2 l/kg.

W osoczu krwi rysperydon wiąże się z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną.

Rysperydon w osoczu krwi jest związany z białkami w 90%, a 9-hydroksyrysperydon w 77%.

Metabolizm i wydalanie

Rysperydon jest metabolizowany przez CYP 2D6 do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrysperydon tworzą

czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP 2D6 szybko przekształcają rysperydon do 9-hydroksyrysperydonu, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 przekształcają go znacznie wolniej. Chociaż u osób intensywnie metabolizujących jest mniejsze stężenie rysperydonu, a większe stężenie 9-hydroksyrysperydonu niż u osób słabo metabolizujących, to farmakokinetyki rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu łącznie (tzw. czynna frakcja przeciwpsychotyczna), po podaniu dawki jednorazowej i wielokrotnych dawkach są podobne w obu populacjach.

Inną ścieżką metaboliczną rysperydonu jest N-dealkilacja. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że rysperydon w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje znacząco metabolizmu leków ulegających przemianom katalizowanym przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5. W okresie tygodnia od chwili podania, 70% dawki jest wydalane z moczem, a 14% z kałem. W moczu, rysperydon oraz 9-hydroksyrysperydon reprezentuje 35-45% dawki. Pozostała część to nieaktywne metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania rysperydonu wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

Liniowość/nie-liniowość

Stężenie rysperydonu w osoczu krwi w zakresie dawek terapeutycznych wykazuje zależność proporcjonalną do dawki.

Osoby w podeszłym wieku, osoby z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Badania dotyczące jednorazowej dawki wykazały większe stężenia w osoczu o średnio 43%, dłuższy okres półtrwania o 38% i zmniejszenie o 30% klirensu aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku. Większe stężenia czynnej frakcji przeciwpsychotycznej i zmniejszenie klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej o około 60% obserwowano u pacjentów z niewydolnością nerek. Stężenie rysperydonu w osoczu krwi u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednakże średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu zwiększyło się u tych pacjentów o około 35%.

Dzieci i młodzież

U dzieci, właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-hydroksyrysperydonu oraz czynnej frakcji przeciwpsychotycznej są zbliżone do właściwości farmakokinetycznych u osób dorosłych.

Płeć, rasa, palenie tytoniu

Analiza farmakokinetyki w populacji nie ujawniła wyraźnego wpływu płci, rasy, czy palenia tytoniu na farmakokinetykę rysperydonu lub jego aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących (pod)przewlekłej toksyczności, przeprowadzonych na niedojrzałych płciowo szczurach i psach, zaobserwowano zależne od dawki działanie na gruczoły piersiowe i układ rozrodczy u samców i samic. Działania te wynikały ze zwiększonych stężeń prolaktyny w surowicy krwi, na skutek zablokowania receptora dopaminergicznego D₂ przez rysperydon. Ponadto badania na kulturach tkankowych sugerują, że rozwój komórek w guzach piersi u ludzi może być stymulowany przez prolaktynę. Rysperydon nie działał teratogennie na płód u szczurów i królików. W badaniach nad wpływem rysperydonu na rozmnażanie u szczurów, działania niepożądane dotyczyły zachowań rodziców podczas kojarzenia się w pary oraz masy urodzeniowej i przeżywalności potomstwa. U szczurów ekspozycja na rysperydon w okresie płodowym wiązała się z deficytami funkcji poznawczych u zwierząt dorosłych. Inne leki będące antagonistami dopaminy, podane ciężarnym zwierzętom, negatywnie oddziaływały na uczenie się i rozwój motoryczny potomstwa.

W badaniach toksyczności przeprowadzonych u młodych szczurów, obserwowano zwiększoną śmiertelność i opóźnienie w rozwoju fizycznym. W 40 tygodniowym badaniu przeprowadzonym u młodych psów obserwowano opóźnienie w rozwoju płciowym. W oparciu o AUC nie stwierdzono wpływu na wzrost kości długich u psów przy 3,6 raza większym dawkowaniu od maksymalnej dawki u młodych ludzi (1,5 mg na dobę); natomiast wpływ na kości długie i dojrzewanie płciowe obserwowano przy 15-krotnie większym niż maksymalne dawkowanie.

Risperidon nie wykazywał działania genotoksycznego w szeregu testów. W badaniach nad działaniem rakotwórczym risperidonu u szczurów i myszy obserwowano powiększenie gruczolaka przysadki (mysz), gruczolaka trzustki (szczur), gruczolaka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem risperidonu względem receptora D₂ i hiperprolaktynemią. Znaczenie tych obserwacji dotyczących gryzoni dla ryzyka stosowania leku u ludzi jest nieznanne. Modele zwierzęce *in vitro* i *in vivo* wykazały, że duże dawki risperidonu mogą powodować wydłużenie odstępu QT, teoretycznie zwiększającego u pacjentów ryzyko częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu laurylosiarczan
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza 2910 (15 mPa.s)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Risperigamma, 1 mg, tabletki powlekane:

Opadry White 02H28525: hypromeloza 5cP; tytanu dwutlenek (E 171); glikol propylenowy; talk

Risperigamma, 2 mg, tabletki powlekane:

Opadry Orange 02H23363: hypromeloza 5cP; tytanu dwutlenek (E 171); glikol propylenowy; talk; żółcień pomarańczowa (E 110)

Risperigamma, 3 mg, tabletki powlekane:

Opadry Yellow 02H22051: hypromeloza 5cP; tytanu dwutlenek (E 171); glikol propylenowy; talk; żółcień chinolinowa (E 104)

Risperigamma, 4 mg, tabletki powlekane:

Opadry Green 02H21429: hypromeloza 5cP; tytanu dwutlenek (E 171); glikol propylenowy; talk; Indygotylna (E 132); żółcień chinolinowa (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Risperigamma, 1 mg, 2 mg, 4 mg:

10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (2x50), 250 (5x50) i 1000 (10x100) tabletek powlekanych.

Risperigamma, 3 mg:

10, 20, 50, 60, 100, 100 (2x50), 250 (5x50) i 1000 (10x100) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Risperigamma, 1 mg, tabletki powlekane: 16334
Risperigamma, 2 mg, tabletki powlekane: 16335
Risperigamma, 3 mg, tabletki powlekane: 16336
Risperigamma, 4 mg, tabletki powlekane: 16337

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18.01.2010/23.11.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.10.2014