

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risperidone Aurovitas, 1 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, bezbarwny płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Risperidone Aurovitas jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Produkt leczniczy Risperidone Aurovitas jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Produkt leczniczy Risperidone Aurovitas jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu Alzheimerera stopnia umiarkowanego do ciężkiego, nie reagującej na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje potencjalne ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla siebie lub innych osób.

Produkt leczniczy Risperidone Aurovitas jest wskazany w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu nasilonej 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 specjalistę w dziedzinie neurologii dziecięcej i psychiatrii dziecięcej oraz młodzieżowej, lub lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schizofrenia

Dorośli

Produkt leczniczy Risperidone Aurovitas można podawać raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpocząć od 2 mg rysperydonu na dobę. Dawkę można zwiększyć drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. U większości pacjentów optymalna dawka terapeutyczna wynosi od 4 do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazana wolniejsza faza nasycenia lekiem oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę można indywidualnie dostosować zwiększając po 0,5 mg dwa razy na dobę, do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Rysperydon 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 Risperidone Aurovitas należy podawać raz na dobę, rozpoczynając od 2 mg. Jeśli wskazane jest dostosowanie dawki, należy je wykonywać nie częściej niż raz na dobę, po 1 mg. Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę, w zależności od skuteczności i tolerancji u danego 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 Risperidone Aurovitas powinna być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

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 niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Rysperydon 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 typu Alzheimer'a w stopniu umiarkowanym do ciężkiego

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności, dawkę można zwiększać 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. Niektórzy pacjenci mogą jednak wymagać dawek do 1 mg dwa razy na dobę.

Nie należy stosować produktu Risperidone Aurovitas dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a. 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 modyfikowane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów lek 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 lek 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 produktem Risperidone Aurovitas powinna być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

Nie zaleca się stosowania produktu Risperidone Aurovitas u dzieci w wieku poniżej 5 lat, ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tym schorzeniu 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 występuje zwiększone stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu.

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

W tej grupie pacjentów produkt Risperidone Aurovitas należy stosować z ostrożnością.

Sposób podania

Produkt leczniczy Risperidone Aurovitas przeznaczony jest do podawania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

W przypadku przerwania stosowania leku, 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

Jeśli ma to uzasadnienie medyczne, zaleca się stopniowe wycofywanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia produktem Risperidone Aurovitas. Podczas zamiany leczenia lekami przeciwpsychotycznymi w postaci o przedłużonym uwalnianiu na produkt Risperidone Aurovitas, należy rozpocząć od zastąpienia nim następnego planowanego wstrzyknięcia. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Śmiertelność ogólna

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 śmiertelność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach z rysperydonem kontrolowanych placebo w tej populacji pacjentów, śmiertelność wynosiła 4,0% dla pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% dla 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 wielkich badań obserwacyjnych pokazały, że ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z demencją leczonych typowymi lekami przeciwpsychotycznymi jest nieznacznie większe w porównaniu do pacjentów, których nie leczono. Brak jest dostatecznej ilości danych, by można było określić dokładną wartość tego ryzyka i przyczyna wzrostu ryzyka pozostaje nieznaną. Nie wiadomo, w jakim stopniu większa śmiertelność w badaniach obserwacyjnych może wynikać ze stosowania leków przeciwpsychotycznych, a w jakim ze specyfiki pacjentów.

Jednoczesne stosowanie furosemidu

W badaniach klinicznych rysperydonu kontrolowanych placebo u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid obserwowano większą śmiertelność (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 śmiertelność 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 było związane z podobnymi obserwacjami.

Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patomechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje. Jednakże, należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz łączenia z innymi silnymi diuretykami. Zwiększona śmiertelność nie występuje u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na śmiertelność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

Zdarzenia niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (ang. *Cerebrovascular Adverse Events, CVAE*)

W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących stosowania niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem stwierdzono zwiększenie częstości (około trzykrotne) występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego. Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych głównie u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z demencją wykazały, że CVAE (ciężkie i niezbyt ciężkie łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych z zastosowaniem rysperydonu, 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. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji. Produkt Risperidone Aurovitas należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego, w porównaniu do pacjentów z

otępieniem typu Alzheimera. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż Alzheimera nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu, a także u wszystkich pacjentów z wywiadem wskazującym na występowanie udarów mózgu lub przemijających napadów niedokrwiennych. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych, takich jak nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz zaburzenia mowy lub widzenia. Należy wtedy bezzwłocznie rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, łącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Produkt Risperidone Aurovitas można stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wspierając metody nefarmakologiczne wykazujące ograniczoną skuteczność lub jej brak, oraz gdy istnieje potencjalne ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla siebie lub otoczenia.

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 leczenia. Rysperydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodnictwa, odwodnienie, hipowolemia, zaburzenia krążenia mózgowego) i zgodnie z zaleceniami, zwiększać dawkę stopniowo (patrz pkt. 4.2). W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów).

Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią, leukopenią polekową lub neutropenią w wywiadzie należy monitorować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania rysperydonu przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych.

Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów <1 x 10⁹/L) należy zaprzestać stosowania rysperydonu i badać liczbę leukocytów do czasu, gdy wynik będzie prawidłowy.

Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe (TD/EPS)

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 przeciwpsychotycznymi.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas kuracji lekami przeciwpsychotycznymi 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 przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

W przypadku przepisywania leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, 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 obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; tacy pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Objawy zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne mogą obejmować splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

Hiperglukemia i cukrzyca

Podczas leczenia rysperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglukemii, cukrzycy lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. U niektórych pacjentów stwierdzono zwiększenie masy ciała, co mogło być czynnikiem zaostrzenia choroby. Współwystępowanie z kwasicyą ketonową stwierdzano bardzo rzadko, podobnie współwystępowanie ze śpiączką cukrzycową. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej. U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, należy monitorować objawy hiperglukemii (takie jak polidypsja, wielomocz, polifagia lub osłabienie); u pacjentów z cukrzycą należy regularnie kontrolować stężenia glukozy we krwi.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania rysperydonu stwierdzono przypadki zwiększenia masy ciała. Należy regularnie sprawdzać masę ciała.

Hiperprolaktynemia

Hiperprolaktynemia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia rysperydonem. Zaleca się badanie stężenia prolaktyny w osoczu u osób z działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z prolaktyną (np. ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, brak owulacji, zaburzenia płodności, zmniejszone libido, zaburzenia wzrodu i mlekotok).

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może pobudzać wzrost komórek w ludzkich nowotworach piersi. Choć nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku. Produkt leczniczy Risperidone Aurovitas należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej hiperprolaktynemią lub guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując rysperydon pacjentom z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, bradykardią lub zaburzeniem równowagi elektrolitowej (niedoborem wapnia lub magnezu), ponieważ lek może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii, zwłaszcza stosowany jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania rysperydonu u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżać próg drgawkowy.

Priapizm

W związku z działaniem blokującym receptory alfa-adrenergiczne, podczas leczenia rysperydonem 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 Risperidone Aurovitas pacjentom, u których mogą wystąpić warunki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym, lub odwodnionych.

Działania przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych rysperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. Jeśli to działanie wystąpi u ludzi, może maskować oznaki i objawy przedawkowania niektórych leków, oraz stanów takich jak niedrożność jelit, zespół Reye'a lub guzy mózgu.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek mają mniejszą zdolność eliminowania frakcji przeciwpsychotycznej niż osoby z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby dochodzi do zwiększenia stężenia czynnej frakcji rysperydonu. (patrz. pkt. 4.2).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby 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 produktem Risperidone Aurovitas należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁-adrenergiczne, w tym rysperydon, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) (patrz punkt 4.8).

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem należy poinformować wykonującego zabieg okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu leków o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa₁-adrenergiczne przed zabiegiem zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

Dzieci i młodzież

Przed zalecaniem 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. Zmiana czasu podawania rysperydonu może zmniejszyć wpływ sedacji na koncentrację u dzieci i młodzieży.

Podawanie rysperydonu było związane z umiarkowanym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zmiany wzrostu stwierdzone w długookresowych, otwartych badaniach rozszerzonych mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Długotrwały wpływ rysperydonu 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 menstruacji, i innych potencjalnych działań związanych z prolaktyną.

Wyniki małego obserwacyjnego badania przeprowadzonego po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazały, że pacjenci w wieku od 8 do 16 lat narażeni na działanie rysperydonu byli o około 3,0 do 4,8 cm wyżsi niż pacjenci, którzy otrzymywali inne leki przeciwpsychotyczne. W badaniu nie określono, czy ekspozycja na rysperydon miała jakikolwiek wpływ na ostateczną wysokość osób dorosłych, ani czy skutek ten był następstwem bezpośredniego działania rysperydonu na wzrost kości, czy wpływem samej choroby na wzrost kości, czy też wynikiem lepszej kontroli choroby, co mogło skutkować zwiększeniem wzrostu.

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki wydłużające odstęp QT

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA (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.

Leki działające ośrodkowo i alkohol

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.

Lewodopa i agoniści dopaminy

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

Leki działające hipotensyjnie

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

Paliperydon

Jednoczesne stosowanie doustne rysperydonu z paliperydonem nie jest zalecane, ponieważ paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i zastosowanie ich w skojarzeniu może prowadzić do dodatkowego narażenia na czynną frakcję przeciwpsychotyczną.

Interakcje farmakokinetyczne

Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

Rysperydon jest metabolizowany głównie z udziałem CYP2D6 i w mniejszym stopniu CYP3A4. Zarówno rysperydon i jego czynny metabolit 9-hydroksyrysperydon są substratami glikoproteiny P (P-gp). Substancje modyfikujące aktywność CYP2D6, lub substancje silnie hamujące albo indukujące aktywność CYP3A4 i (lub) P-gp, mogą wpływać na farmakokinetykę czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.

Silne inhibitory CYP2D6

Jednoczesne stosowanie rysperydonu z silnym inhibitorem CYP2D6 może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia rysperydonu a w mniejszym stopniu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Większe dawki silnego inhibitora CYP2D6 mogą zwiększać stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu (np. paroksetyna, patrz niżej). Oczekuje się, że inne inhibitory CYP2D6, takie jak chinidyna, mogą podobnie wpływać na stężenie rysperydonu. Należy ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania paroksetyny, chinidyny czy innego silnego inhibitora CYP2D6, szczególnie w większych dawkach.

Inhibitory CYP3A4 i (lub) P-gp

Jednoczesne podawanie rysperydonu z silnym inhibitorem CYP3A4 i (lub) P-gp może znacząco zwiększyć stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu. Należy ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania itrakonazolu lub innego silnego inhibitora CYP3A4 i (lub) P-gp.

Induktory CYP3A4 i (lub) P-gp

Jednoczesne podawanie produktu rysperydonu z silnym induktorem CYP3A4 i (lub) P-gp może zmniejszyć stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu. Należy ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania karbamazepiny czy innego silnego induktora CYP3A4 i (lub) P-gp. Induktory CYP3A4 wykazują maksymalne działanie w zależności od czasu - ich maksymalne działanie może wystąpić po co najmniej 2 tygodniach po rozpoczęciu podawania. Podobnie, w razie zaprzestania ich stosowania, indukcja CYP3A4 może nie ustępować przynajmniej przez 2 tygodnie.

Leki silnie wiążące się z białkami

Nie stwierdza się istotnego klinicznie wypierania leków z białek osocza, gdy rysperydon przyjmuje się jednocześnie z lekami silnie wiążącymi się z białkami.

W razie skojarzonego stosowania leków, należy zapoznać się z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych w celu poznania szlaków metabolizmu i możliwej konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają znaczenie u dzieci i młodzieży.

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

Przykłady

Poniżej wymieniono przykłady leków, które mogą wykazywać interakcje z rysperydonem lub nie wykazują interakcji z rysperydonem:

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę rysperydonu

Antybiotyki:

- Erytromycyna, umiarkowany inhibitor CYP3A4 i P-gp, nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.
- Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4 i P-gp, zmniejszała stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej w osoczu.

Antycholinoestery:

- Donepezyl i galantamina, substraty zarówno CYP2D6 i CYP3A4, nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki przeciwpadaczkowe:

- Karbamazepina, silny induktor CYP3A4 i P-gp, zmniejsza stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu krwi. Podobne działanie można zaobserwować podczas stosowania np. fenytoiny i fenobarbitalu, indukujących enzym wątrobowy CYP3A4, jak również P-gp.
- Topiramamat zmniejszał w umiarkowanym stopniu biodostępność rysperydonu, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Dlatego ta interakcja może nie mieć znaczenia klinicznego.

Leki przeciwgrzybicze:

- Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4 i P-gp, w dawkach 200 mg/dobę zwiększał stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej o około 70%, przy dawkach rysperydonu od 2 do 8 mg/dobę.
- Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4 i P-gp, w dawkach 200 mg/dobę zwiększał stężenie rysperydonu a zmniejszał stężenie 9-hydroksyrysperrydonu.

Leki przeciwpsychotyczne:

- Fenotiazyny mogą zwiększać stężenie rysperydonu w osoczu, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki przeciwwirusowe:

- Inhibitory proteazy: nie ma danych z oficjalnych badań; jednak ponieważ rytonawir jest silnym inhibitorem CYP3A4 i słabym inhibitorem CYP2D6, to rytonawir i wzmocniane rytonawirem inhibitory proteazy mogą zwiększać stężenia rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki beta-adrenolityczne:

- Niektóre leki beta-adrenolityczne mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Antagoniści wapnia:

- Werapamil, umiarkowany inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, zwiększa stężenia rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki żołądkowo-jelitowe:

- Antagoniści receptora H₂: cymetydyna i ranitydyna, słabe inhibitory CYP2D6 i CYP3A4, zwiększały biodostępność rysperydonu, lecz tylko w niewielkim stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne:

- Fluoksetyna, silny inhibitor CYP2D6, zwiększa stężenie rysperydonu w osoczu, lecz w mniejszym stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.
- Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, zwiększa stężenie rysperydonu w osoczu, ale w dawkach do 20 mg/dobę, w mniejszym stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Większe dawki paroksetyny mogą jednak zwiększać stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą zwiększać stężenia rysperydonu w osoczu, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Amitryptylina nie wpływa na farmakokinetykę rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.
- Sertralina - słaby inhibitor CYP2D6 i fluwoksamina - słaby inhibitor CYP3A4, w dawkach do 100 mg/dobę nie wywołują istotnych klinicznie zmian stężeń rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. W dawkach większych niż 100 mg/dobę sertralina lub fluwoksamina mogą jednak zwiększać stężenia rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Wpływ rysperydonu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Leki przeciwpadaczkowe:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę walproinianu czy topiramatu.

Leki przeciwpsychotyczne:

- Arypiprazol, substrat CYP2D6 i CYP3A4: rysperydon w postaci tabletek lub wstrzyknięć nie wpływał na sumaryczną farmakokinetykę arypiprazolu i jego czynnego metabolitu dehydroarypiprazolu.

Glikozydy naparstnicy:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Lit:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę litu.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu z furosemidem

Informacje dotyczące zwiększonej śmiertelności pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem jednocześnie otrzymujących furosemid, patrz punkt 4.4.

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 toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Noworodki, które były narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym rysperydonu) podczas trzeciego trymestru ciąży, są po urodzeniu w grupie ryzyka działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki należy uważnie monitorować.

Produktu leczniczego rysperydon 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 nagle.

Karmienie piersią

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysperydonu

i 9-hydroksyrisperidonu do mleka. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrisperidon przenikają w małych ilościach także 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

Jak w przypadku innych leków antagonistów receptorów dopaminowych D₂, rysperydon zwiększa stężenie prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować GnRH w podwzgórzu, co powoduje zmniejszenie wydzielania gonadotropin w przysadce. To z kolei, na skutek zaburzeń wytwarzania steroidów w gonadach, może hamować funkcje rozrodcze zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. W badaniach nieklinicznych nie stwierdzono takich działań.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rysperydon może wywierać 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 pojazdów 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/senność, ból głowy oraz bezsenność.

Do działań niepożądanych zależnych od dawki należały parkinsonizm i akatyzyja.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, zgodnie z częstością występowania ustaloną na podstawie badań klinicznych rysperydonu. Częstości występowania określono następująco:

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 $< 1/1000$) i 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, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zakażenie ucha, grypa	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie oka, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie wirusowe, akaroza skórna	zakażenie	
Zaburzenia krwi i układu			neutropenia, leukopenia,	agranulocytoza ^c	

chlonnego			małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofiliów		
Zaburzenia układu immunologicz- nego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna ^c	
Zaburzenia endokrynologicz- ne		hiperpro- laktynemia ^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 triglicerydów we krwi	cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna ^d	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk	mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	przytępiiony afekt, anorgazmia,	
Zaburzenia układu nerwowego	sedacja/senna ^d , parkinsonizm ^d , ból głowy	akatyzyza ^d , dystonia ^d , zawroty głowy, dyskineza ^d , drżenie	dyskineza późna, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, napady drgawkowe ^d , omdlenie, nadpobudliwość psychomotoryczna , zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, zawroty głowy zależne od postawy ciała, zaburzenia koncentracji, dyszartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo- mózgowe, śpiączka cukrzycowa, kiwanie głową	
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie,	światłowstręt, suche oko,	jaskra, zaburzenia ruchu gałek	

		zapalenie spojówek	zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	ocznych, rotacyjne ruchy gałek ocznych, owrzodzenia brzegów powiek, zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny) ^c	
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		
Zaburzenia serca		tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	niemiarowość zatokowa	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, napady zaczerwienienia	zatorowość płucna, zakrzepica żylna	
Zaburzenia układu oddechowego, 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, rzęzenia, sapanie, dysfonia, zaburzenia oddechowe	zespół bezdechu śródsewnego, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba	nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, zapalenie warg	ileus
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, hiperkeratoza, wyprysk, sucha skóra, odbarwienie skóry, trądzik, łojotokowe	polekowe wykwity skórne, łupież	obrzęk naczynioruchowy

			zapalenie skóry, zaburzenia skóry, uszkodzenie skóry		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów	zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała, zeszywnienie stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	częstomocz, zastój moczu, dyzuria		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				noworodkowy zespół odstawienny ^c	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania ^d , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi, wydzielina z pochwy	priapizm ^c , opóźnione miesiączkowanie, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk ^d , gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie (astenia), zmęczenie, ból	obrzęk twarzy, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, dziwne samopoczucie, dyskomfort	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała, ochłodzenie obwodowych części ciała, zespół odstawienia leku, stwardnienie ^e ,	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczką	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		upadek	ból związany z procedurami medycznymi		

^a Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, braku owulacji, mlekotoku, zaburzeń płodności, zmniejszonego libido, zaburzeń wzroku.

^b W badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,18% osób leczonych rysperydonem, w porównaniu do 0,11% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,43% u wszystkich osób leczonych rysperydonem.

^c Nie stwierdzono w badaniach klinicznych rysperydonu, lecz stwierdzano po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu.

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

Dystonia obejmuje tu dystonię, zwiększone napięcie mięśni, kręcz 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, szczękościsk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. **Bezsenność** obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Napady drgawkowe** obejmują: uogólniony napad toniczno-kloniczny; **Zaburzenia miesiączkowania** obejmują: nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie; **Obrzęk** obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania preparatów paliperydonu.

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych i postaci do wstrzykiwań) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania preparatów paliperydonu stwierdzono wymienione poniżej działania, które mogą wystąpić podczas stosowania rysperydonu.

Zaburzenia serca: zespół tachykardii ortostatycznej;

Oddziaływania związane z grupą leków

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*.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich (częstość nieznana).

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo porównano odsetki dorosłych pacjentów ze schizofrenią otrzymujących rysperydon i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ masy początkowej. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnego wzrostu 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, u dzieci i młodzieży oczekuje się występowania podobnych działań niepożądanych jak 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, zwiększone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączkę, drżenie, biegunkę i mimowolne oddawanie moczu.

Nie ma wystarczających badań dotyczących wpływu długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost (patrz 4.4, podpunkt „Dzieci i młodzież”).

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 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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. Wykonanie płukania żołądka (gdy pacjent jest nieprzytomny, po zaintubowaniu) oraz

podanie węgla aktywnego ze środkami przeczyszczającym rozważyć należy 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: N05AX08

Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o swoistych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotonergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznych D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa₁-adrenergicznymi oraz, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami alfa₂-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. 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.

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność kliniczna

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, podawane w dwóch dawkach 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, podawane w dwóch dawkach 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, podawane w jednej dawce 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, oraz 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 rok do 2 lat obserwowano, 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 rysperydonu (patrz *Metabolizm i eliminacja*).

Wchłanianie

Rysperydon wchłania się całkowicie po podaniu doustnym i w ciągu 1 do 2 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu krwi. Bezwzględna dostępność biologiczna rysperydonu po podaniu doustnym wynosi 70% (CV=25%). Po podaniu doustnym, względna dostępność biologiczna rysperydonu uwolnionego z tabletki wynosi 94% (CV=10%) w porównaniu z roztworem. Obecność pokarmu nie wpływa na wchłanianie, 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-glikoproteina. Rysperydon w osoczu krwi jest związany z białkami w 90%, a 9-hydroksyrysperydon w 77%.

Metabolizm i eliminacja

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 dawkach wielokrotnych 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 lub nieliniowość

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 farmakokinetyki dotyczące jednorazowej dawki rysperydonu podanego doustnie wykazały większe stężenia w osoczu o średnio 43%, dłuższy okres półtrwania o 38% i zmniejszenie o 30% klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku.

U dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek klirens czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił około 48% klirensu u młodych zdrowych dorosłych osób. U dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek klirens czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił około 31% klirensu u młodych zdrowych dorosłych osób. Okres półtrwania czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił 16,7 godziny u młodych dorosłych, 24,9 godziny u dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,5 raza dłuższy niż u młodych dorosłych), oraz 28,8 godziny u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,7 raza dłuższy niż u młodych dorosłych). Stężenie rysperydonu w osoczu krwi u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednak średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu zwiększyło się u tych pacjentów o 37,1%.

Klirens i okres półtrwania w fazie eliminacji podanego doustnie rysperydonu i czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u dorosłych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie różniły się znacząco od parametrów u młodych zdrowych dorosłych osób.

Dzieci i młodzież

U dzieci, właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-hydroksyrysperrydonu 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 sutki 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 wskazują, 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 parę 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 toksykologicznych przeprowadzanych na młodych szczurach stwierdzano zwiększoną śmiertelność i opóźnienie rozwoju u ich potomstwa. W 40-tygodniowym badaniu wystąpiło opóźnienie dojrzewania płciowego u młodych psów. Na podstawie pola pod krzywą (AUC) nie stwierdzono zaburzenia wzrostu kości długich u psów przy narażeniu 3,6 razy większym od maksymalnej ludzkiej ekspozycji u młodzieży (1,5 mg/dobę), natomiast w przypadku ekspozycji 15 razy większej od maksymalnej ludzkiej ekspozycji u młodzieży, zaobserwowano wpływ na kości długie i dojrzewanie płciowe.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzoesowy (E 210)
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Rysperydon roztwór doustny wykazuje niezgodność z większością rodzajów herbat, w tym z herbatą czarną.

6.3. Okres ważności

3 lata
Po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające 30 ml:

butelka o pojemności 60 ml ze szkła oranżowego (typ III) z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz łącznik do butelki ze strzykawką doustną o pojemności 3 ml z podziałką co 0,25 ml, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawierające 100 ml:

butelka o pojemności 125 ml ze szkła oranżowego (typ III) z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz łącznik do butelki ze strzykawką doustną o pojemności 3 ml z podziałką co 0,25 ml, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas, Unipessoal, Lda.
Avenida do Forte, N° 3, Parque Suécia, Edifício IV, 2º,
Carnaxide 2794-038
Portugalia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO