

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risperidone Farmax, 1 mg, tabletki powlekane
Risperidone Farmax, 2 mg, tabletki powlekane
Risperidone Farmax, 3 mg, tabletki powlekane
Risperidone Farmax, 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka powlekana Risperidone Farmax 1 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg rysperydonu

Tabletka powlekana Risperidone Farmax 2 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg rysperydonu

Tabletka powlekana Risperidone Farmax 3 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg rysperydonu

Tabletka powlekana Risperidone Farmax 4 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg rysperydonu

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana 1 mg zawiera 47,50 mg laktozy.

Każda tabletka powlekana 2 mg zawiera 95,00 mg laktozy oraz 0,024 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Każda tabletka powlekana 3 mg zawiera 142,50 mg laktozy oraz 0,17 mg żółcieni chinolinowej (E 104).

Każda tabletka powlekana 4 mg zawiera 190,00 mg laktozy oraz 0,162 mg żółcieni chinolinowej (E 104).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletka powlekana Risperidone Farmax 1 mg: biała, obustronnie wypukła, owalna tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie.

Tabletka powlekana Risperidone Farmax 2 mg: pomarańczowa, obustronnie wypukła, owalna tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie.

Tabletka powlekana Risperidone Farmax 3 mg: żółta, obustronnie wypukła, owalna tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie.

Tabletka powlekana Risperidone Farmax 4 mg: zielona, obustronnie wypukła, owalna tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Risperidon Farmax jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Risperidon jest także wskazany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym.

Risperidon Farmax jest stosowany w leczeniu krótkotrwałym (do 6 tygodni) długo utrzymywanej się agresji osób z ciężkim otępieniem typu alzheimerowskiego, które nie reagują na niefarmakologiczne metody leczenia i które zagrażają sobie lub innym.

Risperidon Farmax jest stosowany w krótkotrwałym leczeniu symptomatycznym (do 6 tygodni) długotrwałej agresji występującej u zaburzeń zachowania dzieci w wieku co najmniej 5 lat i młodzieży z ograniczonymi funkcjami intelektualnymi lub upośledzonymi umysłowo z diagnozą na podstawie kryterii DSM-IV. Silna agresja lub inne formy zachowań destrukcyjnych wymagają leczenia farmakologicznego.

Leczenie farmakologiczne powinno stanowić część całego programu leczniczego, który obejmuje również psychosocjalną oraz edukacyjną opiekę. Zaleca się, by risperidon zaordynował specjalista neurolog i psychiatra dziecięcy lub lekarz, który zna się dobrze na leczeniu zaburzeń destrukcyjnych u dzieci i młodzieży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schizofrenia

Dorośli

Risperidon należy przyjmować raz lub dwa razy na dobę.

Dawka początkowa powinna wynosić 2 mg risperidonu na dobę. Dawkę można zwiększyć do 4 mg na dobę w drugiej dobie stosowania. Następnie dawka może pozostać niezmienną lub w razie potrzeby dostosowana do indywidualnych potrzeb. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi od 4 mg do 6 mg risperidonu na dobę. Dla niektórych pacjentów korzystne może być wolniejsze zwiększanie dawki i mniejsze dawki początkowe i podtrzymujące.

Nie wykazano, aby dawki większe niż 10 mg na dobę zapewniały dodatkową skuteczność w porównaniu do dawek mniejszych, natomiast mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. Nie potwierdzono bezpieczeństwa dawek większych niż 16 mg na dobę, dlatego nie należy stosować takich dawek.

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być dostosowana do indywidualnych potrzeb, poprzez zwiększanie o 0,5 mg dwa razy na dobę, do dawki maksymalnej 1 do 2 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Brak doświadczenia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią. Dlatego nie zaleca się stosowania risperidonu w tej grupie pacjentów.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Dorośli:

Risperidon Farmax należy przyjmować raz na dobę, rozpoczynając od dawki 2 mg rysperydonu. W razie potrzeby dawkę można zwiększać o 1 mg, nie częściej niż co 24 godziny. Zaleca się stosowanie dawek od 1 mg do 6 mg na dobę, by osiągnąć u pacjenta optymalnego stężenia skuteczności i tolerancji leku. Nie prowadzono badań z zastosowaniem dawek dobowych większych niż 6 mg rysperydonu u pacjentów z epizodami maniakalnymi.

Podczas każdego leczenia symptomatycznego należy okresowo oceniać konieczność kontynuowania leczenia objawów za pomocą produktu leczniczego Risperidon Farmax.

Osoby w podeszłym wieku:

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być dostosowana do indywidualnych potrzeb, poprzez zwiększanie o 0,5 mg dwa razy na dobę, do dawki maksymalnej 1 do 2 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u osób w podeszłym wieku ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia klinicznego.

Dzieci i młodzież:

Brak doświadczenia w leczeniu epizodów maniakalnych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Długotrwała agresja u osób z ciężkim otępieniem typu alzheimerowskiego

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 0,25 mg dwa razy na dobę. Dawka może być dostosowana do indywidualnych potrzeb, poprzez zwiększanie 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. Dla niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 1 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów z długotrwałą agresją z ciężkim otępieniem typu alzheimerowskiego nie należy stosować leku Risperidon Farmax dłużej niż 6 tygodni. Podczas leczenia należy pacjenta regularnie i często badać w celu oceny konieczności kontynuowania leczenia.

Zaburzenia zachowania

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 18 lat

W przypadku pacjentów o masie ciała równej 50 kg lub większej zalecana początkowa dawka to 0,5 mg raz na dobę. Dawka może być dostosowana do indywidualnych zapotrzebowania, poprzez zwiększanie o 0,5 mg raz na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Dla niektórych pacjentów korzystna może być dawka od 0,5 mg raz na dobę, natomiast dla niektórych 1,5 mg raz na dobę.

W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej 50 kg wynosi zalecana początkowa dawka 0,25 mg raz na dobę. Dawka może być dostosowana do indywidualnych zapotrzebowania, poprzez zwiększanie o 0,25 mg raz na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę. Dla niektórych pacjentów

korzystna może być dawka od 0,25 mg raz na dobę, natomiast dla niektórych 0,75 mg raz na dobę.

Podczas każdego leczenia symptomatycznego należy okresowo oceniać konieczność kontynuowania leczenia objawów za pomocą produktu leczniczego Risperidon Farmax.

Brak doświadczenia u dzieci w wieku poniżej 5 lat, dlatego nie zaleca się stosowania Risperidonu Farmax w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby i nerek mają mniejszą zdolność eliminowania przeciwpsychotycznej substancji leczniczej niż osoby z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątrób dochodzi do zwiększenia stężenia czynnej frakcji rysperydonu.

Niezależnie od dawkowania należyu pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek zmniejszyć początkowe i podtrzymujące dawki o połowę i zwolnić dostosowywanie dawki.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Risperidon Farmax u pacjentów tej grupy.

Sposób podawania

Risperidon Farmax jest przeznaczony do stosowania doustnego. Można go stosować niezależnie od posiłków.

W celu zaprzestania leczenia zaleca się zmniejszać dawkę stopniowo. Po nagłym przerwaniu dużej dawki przeciwpsychotycznego produktu leczniczego mogą bardzo rzadko pojawić się objawy zespołu abstynencyjnego, takie jak: nudności, wymioty, pocenie czy bezsenność (patrz. pkt 4.8). Możliwe jest ponowne wystąpienie objawów choroby i istnieje ryzyko mimowolnych ruchów (takich jak akatyzya, dystonia lub dyskineza).

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon

Jeśli ma to uzasadnienie medyczne, zaleca się stopniowe wycofanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia lekiem Risperidon Farmax. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię produktem leczniczym Risperidon Farmax należy rozpocząć od zastąpienia nim następnej planowanej iniekcji. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję leczniczą lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego, które zostały wymienione w pkt. 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z demencją

Zwiększenie śmiertelności pacjentów w podeszłym wieku z demencją

Metaanaliza 17 kontrolowanych badań klinicznych atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, wykazała zwiększoną śmiertelność pacjentów w podeszłym wieku z demencją leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi w porównaniu do placebo. W badaniach kontrolowanych placebo z zastosowaniem rysperydonu w tej grupie pacjentów, śmiertelność osób leczonych lekiem Risperidon Farmax wynosiła 4,0% w porównaniu do śmiertelności 3,1% osób otrzymujących placebo. Średni wiek pacjentów, którzy zmarli wynosił 86 lat (przedział: 67 do 100). 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. Nie istnieje dostateczna ilość danych, by można było określić przyczynę zwiększenia tego ryzyka, przyczyna tego zjawiska nie jest znana. Niewiadomo do jakiej miary można większą śmiertelność w badaniach obserwacyjnych kojarzyć z stosowaniem leków przeciwpsychotycznych.

Jednoczesne stosowanie furosemidu

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej śmiertelności (7,3%, średni wiek 89 lat, zakres 75 do 97) w porównaniu do pacjentów leczonych rysperydonem w monoterapii (3,1%, średni wiek 84 lat, zakres 70 do 96 lat) lub furosemidem w monoterapii (4,1%, średni wiek 80 lat, zakres 67 do 90 lat). Zwiększoną śmiertelność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono we dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne stosowanie rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (zwłaszcza z diuretykami tiazydowymi stosowanymi 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. 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 (CVAE)

W badaniach kontrolowanych z zastosowaniem placebo przeprowadzanych z udziałem 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 na grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat) z demencją, wykazały, że zdarzenia niepożądane dotyczące układu mózgowo-naczyniowego (ciężkie i nie, 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 Risperidon Farmax należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia CVAE było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego w porównaniu do pacjentów z otępieniem typu alzheimerskiego. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż otępieniem typu alzheimerskiego nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania Risperidonu Farmax 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. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego, takich jak nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz problemy z mową lub z widzeniem. Bezwzględnie należy wtedy rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Lek Risperidon Farmax należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerskiego 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. Lek Risperidon Farmax należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, 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 leku Risperidon Farmax, stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów).

Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią lub neutropenią w wywiadzie należy monitorować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania leku Risperidon Farmax 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 leku Risperidon Farmax 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 (ZZN)

Donoszono o występowaniu - podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - 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 leku Risperidon Farmax.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym Risperidon Farmax, tabletki powlekane, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Risperidon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; ci 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.

Hiperglikemia i diabetes mellitus

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

Zwiększenie masy ciała

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

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych wskazują, że rozwój ludzkich nowotworów piersi może być stymulowany przez prolaktynę. Pomimo, że 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. Lek Risperidon Farmax należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej hiperprolaktynemią lub guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu rysperydonu 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 potasu lub magnezu), ponieważ lek może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii.

Ostrożność należy także zachować w przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstę QT.

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Risperidon Farmax 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 lekiem Risperidon Farmax może wystąpić priapizm.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przepisywania leku Risperidon Farmax 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.

Działania przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych rysperydonu obserwowano jego działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy i symptomy przedawkowania niektórych leków oraz stany, takie 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 przeciwpsychotycznej substancji leczniczej niż osoby z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątrób dochodzi do zwiększenia stężenia czynnej frakcji rysperydonu. (patrz. pkt. 4.2).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). U pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego przed leczeniem i podczas leczenia rysperydonem należy wykryć wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby oraz podjąć postępowanie zapobiegawcze.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

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

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

Dzieci i młodzież

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.

Podawanie rysperydonu wiązało się z przeciętnym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zmiany wzrostu stwierdzone w długoterminowych, 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 możliwych objawów 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 lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tabletki powlekane 2 mg zawierają żółcień pomarańczową (E110). Może wywołać reakcję alergiczną.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 leku Risperidon Farmax na inne leki

Rysperydon należy stosować z ostrożnością razem 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 to połączenie 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 Risperidon Farmax

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 rozpoczynania lub przerywania leczenia karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi enzym wątrobowy CYP 3A4 i (lub) glikoproteinę P (P-gp), lekarz powinien ponownie określić dawkowanie leku Risperidon Farmax.

Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory CYP 2D6, mogą spowodować zwiększenie 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 osoczowe rysperydonu. Jeżeli rozpoczyna się lub kończy równoczesne stosowanie fluoksetyny lub paroksetyny z rysperydonem, lekarz powinien ponownie ocenić dawkowanie leku Risperidon Farmax.

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 lekiem Risperidon Farmax u dzieci i młodzieży nie wpływa na farmakokinetykę ani skuteczność leku Risperidon Farmax.

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

Jednoczesne stosowanie doustne Risperidonu Farmax z paliperidonem nie jest zalecane, ponieważ paliperidon jest czynnym metabolitem rysperydonu i takie połączenie może prowadzić do dodatkowej ekspozycji na czynną frakcję psychotyczną.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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.

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano odwracalne objawy pozapiramidowe u noworodków, których matki stosowały rysperydon w ostatnim trymestrze ciąży. W związku z tym należy monitorować noworodki.

Leku Risperidon Farmax 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-hydroksyrysperrydonu do mleka. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrysperrydon 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

Jak w przypadku innych leków będących antagonistami receptorów D2, lek Risperidon Farmax zwiększa stężenie prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować wytwarzanie GnRH w podwzgórzu, co powoduje zmniejszenie wydzielania gonadotropin w przysadce. To z kolei, na skutek zaburzeń steroidogenezy w gonadach, może hamować czynności rozrodcze zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

Nie stwierdzono takich działań w badaniach przedklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń

Lek Risperidon Farmax może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ nerwowy i zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom powinno się doradzać powstrzymanie się od prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (częstość występowania $\geq 10\%$) to: parkinsonizm, ból głowy oraz bezsenność.

Działania niepożądane zależne od dawki obejmują parkinsonizm oraz akatyzyję.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Użyte zostały 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 ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane				
	Częstość				
	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie dróg moczowych, zakażenie uszu, grypa	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, zakażenie oka, zapalenie migdałków, cellulit, grzybica paznokci, zakażenie miejscowe, zakażenie wirusowe, zapalenie skóry wywołane przez roztocza	zakażenie	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia, limfopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszony hematokryt, podwyższona liczba eozynofili	agranulocytoza ^c	
Zaburzenia układu			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna ^c	

immunologiczne go					
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia ^a		nieodpowiednie wydzielanie hormonu antydiuretycznego, glukoza w moczu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, wzmożone łaknienie, zmniejszone łaknienie	cukrzyca ^b , hiperglikemia, polidypsja, zmniejszenie masy ciała, anoreksja, zwiększenie poziomu cholesterolu we krwi	zatrucie wodne ^c , hipoglykemia, hiperinsulinemia ^c , zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	kwasica ketonowa
Zaburzenia psychiczne	bezsenna ^d	zaburzenia snu, hiperaktywność, depresja, letarg	mania, stan splątania, spadek libido, nerwowość, zmora	stępienie uczuć, anorgazmia	
Zaburzenia układu nerwowego	senność, parkinsonizm ^d , ból głowy	akatyzyza ^d , dystonia ^d , zawrót głowy, dyskinezy ^d , drżenie	dyskineza późna, udar mózgowo-naczyniowy, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zaburzenia uwagi, konwulsje ^d , dyzartia, hiperaktywność, zaburzenie równowagi, zawroty głowy po zmianie pozycji, zaburzenia mowy i smaku, niedoczulica	złośliwy zespół neuroleptyczny, śpiączka cukrzycowa, zaburzenia ruchu	
zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	światłowstręt, suche oko, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	jaskra, zaburzenie gałkoruchowe, odwracanie gałek ocznych, zaschnięta wydzielina na brzegach powiek, zespół wiotkiej tętnicy (IFIS) ^c	
zaburzenia ucha i błędnika			vertigo, szumy uszne, ból ucha		
Zaburzenia		tachykardia	migotanie	kołatanie serca	

serca			przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przepływu powietrza, wydłużenie odcinka QT, bradykardia, nieprawidłowe EKG, palpacja		
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, napady	zator tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich	
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, świszczący oddech, chrypka, choroba układu oddechowego	zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja	
Zaburzenie żołądka i jelit		ból brzucha, dyskomfort brzucha, wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zębów	nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu, zapalenie błony śluzowej żołądka, dysfagia, gazy jelitowe	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka opuchnięcie warg	niedrożność jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, nadmierne rogowacenie, egzema, odbarwienia skóry, trądzik, zapalenie skóry, zaburzenia skóry, zmiany na skórze	osutki polekowe, łupież	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		drżenie, ból mięśni, ból pleców, ból stawów	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowa postawa, zeszywnienie	rabdomioliza	

			stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		niedotrzymanie moczu	częstomocz, retencja, bolesne oddawanie moczu		
Stany związane z ciążą, okresem porodu oraz okresem okołoporodowym				zespół objawów odstawienia u noworodków ^c	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania ^d , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia czynności seksualnych, ból piersi, upławy z pochwy	priapizm ^c , opóźnienie miesiączkowania, obrzęk piersi, zwiększenie piersi, wydzielina z piersi	
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania		obrzęk ^d , gorączka, ból klatki piersiowej, osłabienie, zmęczenie, ból	obrzęk twarzy, febra, zwiększenie temperatury, nieprawidłowy chód, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, ociążałość, złe samopoczucie	hipotermia, obniżenie temperatury, zimne kończyny, zespół objawów odstawienia leku, zeszywnienie ^c	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie stężenia transferaz, zwiększenia stężenia gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych	żółtaczką	
Obrażenia, zatrucia oraz komplikacje proceduralne		upadki	ból związany z zabiegiem		

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

^b W kontrolowanych placebo stwierdzono *diabetes mellitus* u 0,18 % pacjentów leczonych rysperydonem w porównaniu do 0,11 % pacjentów, którym podawano placebo. Ogółem występowanie cukrzycy w wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów leczonych rysperydonem wynosi 0,43 %.

^cNie obserwowano w badaniach klinicznych rysperydonem, lecz po wprowadzeniu leku do obrotu.

^dZespół pozapiramidowy może się objawiać: parkinsonizmem (zwiększone wydzielanie śliny, zeszywnienie mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła), akatyzią (akatyzia, niepokój ruchowy, hyperkineza 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, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, *opisthotonus*, skurcz mięśni ust i gardła, *pleurotonus*, skurcz języka, szczękoscisk. Drżenie obejmuje tu drżenie i spoczynkowe drżenie w chorobie Parkinsona. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe.

Działania niepożądane obserwowane u preparatów zawierających paliperydon

Paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu, dlatego działania niepożądane obu substancji (podanie doustne czy w postaci zastrzyków) są podobne. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych obserwowano podczas stosowania preparatów zawierających paliperydon również następujące działania niepożądane. Te działania można także przewidywać stosując lek Risperidon Farmax.

Zaburzenia serca: zespół posturalnej 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 w przypadku których występuje wydłużenie odcinka QT są: arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa, nagła śmierć, zatrzymanie akcji serca i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Żylne choroby zakrzepowo-zatorowe

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, przypadki zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich (częstość występowania objawów nie jest znana).

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo określano stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią poddawanych terapii z zastosowaniem rysperydonu 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, częstość występowania zwiększenia masy ciała $\geq 7\%$ w momencie zakończenia badania była porównywalna 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 długoterminowych 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 demencją lub u dzieci, w porównaniu z populacją osób dorosłych, opisano poniżej:

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem

Przemijające napady niedokrwienne oraz zdarzenia mózgowo-naczyniowe były działaniami niepożądanymi opisywanymi w badaniach klinicznych. U pacjentów w podeszłym wieku z demencją występowały one 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

Jest ogólnie przyjęte, że rodzaje działań niepożądanych u dzieci są podobne do działań zaobserwowanych 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, uspokojenie, zmęczenie, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączkę, drżenie, biegunkę i mimowolne oddawanie moczu.

Wpływ długoterminowej terapii rysperydonem na dojrzewanie seksualne i wzrost szczegółowo nie badano (patrz. punkt 4.4, Dzieci i młodzież).

Zgłaszanie 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.: 22 49-21-301, fax: 2249-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Opisywane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania były na ogół nadmiernie nasilonymi wynikami 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 wielomalekami jednocześnie.

Leczenie

Należy uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie natlenienie i wentylację. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka (gdy pacjent jest

nieprzytomny, pozaintubowaniu) 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.

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 leki antycholinergiczne. 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 X 08

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 histaminowymi 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

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność rysperydonu w krótkoterminowej 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 rysperydon (2, 6, 10 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, 4, 8, 12 i 16 na dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono lepsze wyniki w skali PANSS dla grup otrzymujących dawki 4, 8 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 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 monoterapii ostrych epizodów manii związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I z zastosowaniem rysperydonu wykazano w trzech badaniach z podwójnie ślełą próbą, 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 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 3. tygodniu. 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. W jednym z badań stworzono grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano 9-tygodniową, fazę podtrzymującą z podwójnie ślełą próbą. 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 nastroj, w leczeniu ostrej manii wykazano w dwóch, trwających 3 tygodnie, badaniach z podwójnie ślełą próbą, 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-hydroksyrysperrydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadzi do mniejszych niż terapeutyczne stężeń rysperydonu i 9-hydroksyrysperrydonu. 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 kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą 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, 1 i 2 mg na dobę. W dwóch badaniach z dostosowywaną 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 znaczącą w leczeniu pobudzenia i psychozy u pacjentów w podeszłym wieku z demencją (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 demencji) od uspokajających właściwości rysperydonu, od obecności lub braku psychozy, od typu demencji – związanej z chorobą Alzheimera, naczyniowej lub mieszanej (patrz także punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Zaburzenia zachowania

Skuteczność rysperydonu w krótkoterminowym leczeniu zachowań destrukcyjnych (DBD) wykazano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonych z udziałem 240 pacjentów w wieku od 5 do 12 lat, z diagnozą zaburzeń zachowania 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 Biotransformacja 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 po upływie 4 do 5 dni stosowania.

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%.

Biotransformacja 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 w 9-hydroksyrysperydon, 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 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

Liniowość

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

Osoby w podeszłym wieku, osoby z niewydolnością 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 czynnej 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 istnienia jakiegokolwiek zależnej od płci, rasy, czy palenia tytoniu różnicy farmakokinetyki rysperydonu lub czynnej frakcji przeciwpsychotycznej po podaniu rysperydonu.

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. W dodatku badania na kulturach tkankowych sugerują, że rozwój komórek w ludzkich guzach piersi może być stymulowany przez prolaktynę. Rysperydon nie miał działania uszkodzającego płód u szczura i królika. 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 środki będące

antagonistami dopaminy, podane ciężarnym zwierzętom, negatywnie oddziaływały na uczenie się i rozwój motoryczny potomstwa. W badaniach działania Risperidon nie wykazywał działania genotoksycznego w szeregu testów. W badaniach nad działaniem rakotwórczym risperidonu u szczurów i myszy obserwowano powiększenie gruczołka przysadki (mysz), gruczołka trzustki (szczur), gruczołka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem risperidonu względem dopaminy 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 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

Tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 101 i Avicel PH 102)

Hypromeloza (5 cps)

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (5 cps i 15 cps)

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek

Talk

Żółcień pomarańczowa (E 110) tylko tabletki powlekane 2 mg

Żółcień chinolinowa (E 104) tylko tabletki powlekane 3 mg i 4 mg

Indygotyna (E 132) tylko tabletki powlekane 4 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych wymagań przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Risperidone Farmax jest dostępny w blistrach PVC/LDPE/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowania 20 i 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Każdy niezaużyty lek lub odpad należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SVUS Pharma a.s.

Smetanovo nábřeží 1238/20a

500 02 Hradec Králové

Republika Czeska

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO