

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 1 mg zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).  
Każda tabletki powlekana 2 mg zawiera 2 mg rysperydonu (*Risperidonum*).  
Każda tabletki powlekana 3 mg zawiera 3 mg rysperydonu (*Risperidonum*).  
Każda tabletki powlekana 4 mg zawiera 4 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana 1 mg zawiera 61 mg laktozy bezwodnej.  
Każda tabletki powlekana 2 mg zawiera 123 mg laktozy bezwodnej.  
Każda tabletki powlekana 3 mg zawiera 184 mg laktozy bezwodnej.  
Każda tabletki powlekana 4 mg zawiera 245 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Speridan 1 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym, o wymiarach 8 mm x 5 mm, oznaczone „T1” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Speridan 2 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym, o wymiarach 10 mm x 5 mm, oznaczone „T2” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Speridan 3 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym, o wymiarach 11 mm x 6,5 mm, oznaczone „T3” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Speridan 4 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym, o wymiarach 14 mm x 7,5 mm, oznaczone „T4” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Speridan jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Produkt leczniczy Speridan jest wskazany w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

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

Produkt leczniczy Speridan jest wskazany w krótkotrwałym objawowym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM–IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego. Leczenie farmakologiczne powinno stanowić integralną część wszechstronnego programu terapeutycznego, obejmującego działania psychospołeczne i edukacyjne. Zaleca się, aby rysperydon był przepisywany przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii dziecięcej oraz psychiatrii dziecięcej i młodzieżowej lub lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### Schizofrenia

##### *Dorośli*

Produkt leczniczy Speridan może być podawany raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg rysperydonu na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Następnie dawkowanie może pozostać niezmienione albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowane. U większości pacjentów, optymalna dawka terapeutyczna wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca.

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

##### *Pacjenci w 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 - 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 Speridan należy podawać raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg. W razie konieczności, dawkę należy zwiększać o 1 mg raz na dobę, nie częściej niż co 24 godziny. Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od optymalnej skuteczności i tolerancji u każdego pacjenta. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 6 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych objawowo, kontynuacja leczenia produktem leczniczym Speridan musi 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 - 2 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność, ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

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

Podczas leczenia pacjentów należy poddawać regularnej i częstej ocenie rozważając potrzebę kontynuacji leczenia.

#### *Zaburzenia zachowania*

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 18 lat*

U pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg raz na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej jednak, w leczeniu niektórych pacjentów risperidon 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 pacjentów 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 jednak, w leczeniu niektórych pacjentów risperidon 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 risperidonom powinna być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

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

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

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

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

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

Produkt leczniczy Speridan powinien być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Speridan przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

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

### *Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon*

Jeśli ma to uzasadnienie medyczne, zaleca się stopniowe wycofywanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Speridan. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię produktem leczniczym Speridan, 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

#### *Zwiększona umieralność u osób w podeszłym wieku z otępieniem*

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach z doustnie podawanym rysperydonem, kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów częstość zgonów wynosiła 4,0% wśród pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans (przy 95% przedziale ufności) wynosił 1,21 (0,7: 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat). Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że u osób w podeszłym wieku z otępieniem leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi występuje również nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do osób nieleczonych. Brak wystarczających danych, aby podać dokładną ocenę wielkości ryzyka. Nie jest też znana przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie wiadomo, w jakim stopniu wnioski z badań obserwacyjnych dotyczące zwiększonej umieralności mogą być przypisywane lekom przeciwpsychotycznym, zamiast niektórym cechom pacjentów.

#### *Jednoczesne stosowanie furosemidu*

W badaniach klinicznych z rysperydonem, kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid obserwowano występowanie większej śmiertelności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną umieralność u pacjentów leczonych

rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie prowadziło do podobnych obserwacji.

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

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

W randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono około trzykrotne zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego. Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych w grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat) z otępieniem, wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ciężkie i nieciężkie, łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych rysperydonem, oraz u 1,2% (8/712) pacjentów, którym podawano placebo. Iloraz szans (przy 95% przedziale ufności) wynosił 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Zwiększone ryzyko nie może być wykluczone dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji. Rysperydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego niż u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż otępieniem w chorobie 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 udaru mózgu. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz problemy z mową lub z widzeniem. Bezwzględnie należy wtedy rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Rysperydon należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie 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 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 w początkowym okresie dostosowywania dawki. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu leku do obrotu, w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych. Rysperydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, odwodnienie, hipowolemia, choroby naczyniowo-mózgowe) i zgodnie z zaleceniami, dawkę należy zwiększać stopniowo (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

### Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

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

Pacjentów z istotną klinicznie niską liczbą białych krwinek lub polekową leukopenią i (lub) neutropenią w wywiadzie, należy monitorować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania rysperydonu przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby białych krwinek, jeżeli brak jest innej przyczyny.

Pacjentów z istotną 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 10<sup>9</sup>/l) należy zaprzestać stosowania rysperydonu i badać liczbę leukocytów do czasu, gdy wynik będzie prawidłowy.

### Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

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

### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych donoszono o występowaniu 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

Przed przepisaniem 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 pacjentów 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.

### Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia rysperydonem zgłaszano występowanie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano poprzedzające zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Kwasica ketonowa była zgłaszana bardzo rzadko, a śpiączka cukrzycowa rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej u pacjentów z cukrzycą. Pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym produktem leczniczym Siperidan, należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów hiperglikemii (takich jak: nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

### Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania rysperydonu zgłaszano przypadki znacznego zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

### Hiperprolaktynemia

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

Należy zachować ostrożność stosując rysperydon u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynemią lub z guzami prolaktynozależnymi.

### Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Podobnie jak 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 oraz w przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi 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 receptor alfa-adrenergiczny, podczas leczenia rysperydonem 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 rysperydonu pacjentom, u których mogą wystąpić czynniki sprzyjające podwyższeniu temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

### Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych rysperydonu obserwowano jego działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub choroby, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i nowotwór mózgu.

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mają mniejszą zdolność wydalania czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu niż dorośli z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mają zwiększone stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu (patrz punkt 4.2).

### Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

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

#### Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-adrenergiczne, w tym rysperydon, zgłaszano 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 alfa1a-adrenergiczne. Potencjalne korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa1a-adrenergiczne przed zabiegiem usunięcia zaćmy nie zostały ustalone i należy je rozważyć względem ryzyka wynikającego z przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

#### 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 umiarkowanym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI). Zaleca się pomiar masy ciała przed leczeniem i regularne jej monitorowanie w trakcie leczenia. Zmiany wzrostu stwierdzone w długotrwałych, otwartych badaniach rozszerzonych mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Wpływ długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany.

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

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

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

#### Substancje pomocnicze

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwyrtmiczne (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: amitryptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki



przeciwpyschotyczne, 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 rysperydonu na inne produkty lecznicze*

Rysperydon należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi ośrodkowo - w szczególności produktami zawierającymi alkohol, opioidami, lekami przeciwhistaminowymi oraz benzodiazepinami - ze względu na zwiększone ryzyko sedacji.

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

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

Rysperydon nie ma istotnego klinicznie wpływu na parametry farmakokinetyczne litu, kwasu walproinowego, digoksyny lub topiramatu.

#### *Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na rysperydon*

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

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

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

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

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

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

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

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

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu podczas 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.

U noworodków narażonych na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym rysperydonu) w czasie trzeciego trymestru ciąży występuje ryzyko działań niepożądanych, takich jak zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu. Odnotowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia podczas karmienia. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Rysperydonu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności przerwania leczenia rysperydonem w okresie ciąży, nie należy przerywać leczenia gwałtownie.

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## **4.8 Działania niepożądane**

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

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, według kategorii częstości występowania opracowanych w badaniach klinicznych. Zastosowano następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) 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
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		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	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofili	agranulocytoza <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		hiperprolaktynemia <sup>a</sup>		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		zwiększenie masy ciała, zwiększone łaknienie, zmniejszone łaknienie	cukrzyca <sup>b</sup> , hiperglikemia, nadmierne pragnienie, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	zatrucie wodne <sup>c</sup> , hipoglikemia, hiperinsulinemia <sup>c</sup> , zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	cukrzycowa kwasica ketonowa
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	bezsenność <sup>d</sup>	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk	mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	stępienie uczuć, brak orgazmu	

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	sedacja/senność, parkinsonizm <sup>d</sup> , ból głowy	akatyzyja <sup>d</sup> , dystonia <sup>d</sup> , zawroty głowy, dyskineza <sup>d</sup> , drżenie	dyskineza późna, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, drgawki <sup>d</sup> , omdlenie, nadpobudliwość psychomotoryczna, zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, ortostatyczne zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, śpiączka cukrzycowa, drżenie głowy	
<b>Zaburzenia oka</b>		niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	światłowstręt, suche oko, nasilone łzawienie, przekrwienie oczu	jaskra, zaburzenia ruchu gałek ocznych, rotacyjne ruchy gałek ocznych, owrzodzenie brzegów powiek, zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny) <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		
<b>Zaburzenia serca</b>		tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	arytmia zatokowa	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy	zatorowość płucna, zakrzepica żylna	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa	zachyłstowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, rzężenia, świszczący oddech, dysfonia, zaburzenia oddychania	zespół bezdechu śródsewnego, hiperwentylacja	

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		ból w podbrzuszu, uczucie dyskomfortu w podbrzuszu, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba	nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, zapalenie warg	niedrożność jelita
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, hiperkeratoza, wyprysk, suchość skóry, odbarwienie skóry, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, zaburzenia skóry, uszkodzenie skóry	wysypka polekowa, łupież	obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów	zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała, sztywność stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		nietrzymanie moczu	częstomocz, zatrzymanie moczu, bolesne lub trudne oddawanie moczu		
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>				noworodkowy zespół odstawienny <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania <sup>d</sup> , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi, wydzielina z pochwy	priapizm <sup>c</sup> , opóźnione miesiączkowanie, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi	

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		obrzęk <sup>d</sup> , gorączka, ból w klatce piersiowej, astenia, zmęczenie, ból	obrzęk twarzy, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy chód, pragnienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, złe samopoczucie, dziwne samopoczucie, dyskomfort	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała, ochłodzenie obwodowych części ciała, zespół odstawienny, stwardnienie <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczka	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		upadek	ból związany z procedurami medycznymi		

<sup>a</sup> Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, mlekotoku.

<sup>b</sup> W badaniach kontrolowanych placebo wystąpienie cukrzycy odnotowano u 0,18% pacjentów leczonych rysperydonem w porównaniu do 0,11% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,43% u wszystkich pacjentów leczonych rysperydonem.

<sup>c</sup> Nie obserwowano w badaniach klinicznych rysperydonu, lecz stwierdzono po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu.

<sup>d</sup> Zespół pozapiramidowy może obejmować: *parkinsonizm* (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinotok, objaw koła zębatego, bradykineza, hipokineza, maskowaty wyraz twarzy, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła, drżenie spoczynkowe), akatyzię (akatyzię, niepokój ruchowy, hyperkineza i zespół niespokojnych nóg), drżenie, *dyskinezę* (dyskineza, drżenie mięśni, choreoatetozę, atetozę i drgawki kloniczne mięśni), dystonię. *Dystonia* obejmuje dystonię, zwiększone napięcie mięśni, kręczy szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękostisk. Należy zauważyć, że wymieniono szerszy zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. *Bezsenna* obejmuje: trudności w zasypianiu, przedwczesne budzenie się i trudności w ponownym zaśnięciu. *Drgawki* obejmują: drgawki typu grand mal. *Zaburzenia miesiączkowania* obejmują: nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie. *Obrzęk* obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk tworzący dołek przy ucisku.

*Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania postaci farmaceutycznych paliperydonu*  
Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i do wstrzykiwań) odpowiadają sobie nawzajem. Poza wymienionymi powyżej działaniami niepożądanymi, podczas stosowania produktów paliperydonu stwierdzono następujące działania, które mogą wystąpić podczas stosowania rysperydonu.

Zaburzenia serca: zespół tachykardii postawno-ortostatycznej.

#### *Działanie związane z grupą leków*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu obserwowano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT. 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 zatorowo-zakrzepowa*

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

#### *Zwiększenie masy ciała*

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

W populacji dzieci i młodzieży wykazujących zaburzenia zachowania i inne zachowania destrukcyjne, w badaniach długotrwałych stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach terapii. Oczekiwane zwiększenie masy ciała u zdrowych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi od 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 przypuszcza się występowanie 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, wzmożone 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 punkt 4.4, akapit „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](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

## 4.9 Przedawkowanie

### *Objawy*

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

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

### *Leczenie*

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

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpsychotyczne.

Kod ATC: N05AX08

#### Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o specyficznych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznych D<sub>2</sub>. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H<sub>1</sub> i receptorami  $\alpha$ -2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, 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 serotoninergiczne 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 badaniu, kontrolowanym placebo, w którym stopniowo zwiększano dawki do 10 mg na dobę (podawane dwa razy na dobę), stwierdzono, że rysperydon był bardziej skuteczny niż placebo wg oceny w skali *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*.

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

#### *Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych*

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

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

#### *Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem*

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

#### Dzieci i młodzież

##### *Zaburzenia zachowania*

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

#### Wchłanianie

Rysperydon jest po podaniu doustnym całkowicie wchłaniany i w ciągu 1 do 2 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu krwi. Bezwzględna dostępność biologiczna rysperydonu po podaniu doustnym wynosi 70% (CV=25%). Względna dostępność biologiczna rysperydonu po podaniu doustnym, uwolnionego z tabletki wynosi 94% (CV=10%) w porównaniu z roztworem. Obecność pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku, dlatego rysperydon może być podawany w trakcie posiłków lub pomiędzy posiłkami. Stan stacjonarny rysperydonu występuje u większości pacjentów w ciągu jednego dnia. Stan stacjonarny 9-hydroksyrysperydonu występuje w ciągu 4-5 dni stosowania leku.

#### Dystrybucja

Dystrybucja rysperydonu przebiega szybko. Objętość dystrybucji wynosi 1 do 2 l/kg. W osoczu krwi rysperydon wiąże się z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteina. Rysperydon w osoczu krwi jest związany z białkami w 90%, a 9-hydroksyrysperydon w 77%.

### Metabolizm i eliminacja

Risperidon jest metabolizowany przez CYP 2D6 do 9-hydroksyrisperidonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości risperidonu. Risperidon i 9-hydroksyrisperidon tworzą czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP 2D6 szybko przekształcają risperidon do 9-hydroksyrisperidonu, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 przekształcają go znacznie wolniej. Chociaż u osób intensywnie metabolizujących jest mniejsze stężenie risperidonu a większe stężenie 9-hydroksyrisperidonu niż u osób słabo metabolizujących, to farmakokinetyki risperidonu i 9-hydroksyrisperidonu łącznie (tzw. czynna frakcja przeciwpsychotyczna), po podaniu dawki jednorazowej i wielokrotnych dawkach są podobne w obu populacjach.

Inną ścieżką metaboliczną risperidonu jest N-dealkilacja. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że risperidon 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, risperidon oraz 9-hydroksyrisperidon reprezentuje 35-45% dawki. Pozostała część to nieaktywne metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania risperidonu wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrisperidonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

### Liniiowość lub nieliniiowość

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

U dzieci, właściwości farmakokinetyczne risperidonu, 9-hydroksyrisperidonu 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 risperidonu lub jego aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach dotyczących (pod)przewlekłej toksyczności, przeprowadzonych na niedojrzałych płciowo szczurach i psach, zaobserwowano zależne od dawki działanie na gruczoły piersiowe i układ rozrodczy u samców i samic. Działania te wynikały ze zwiększonych stężeń prolaktyny w surowicy krwi, na skutek zablokowania receptora dopaminergicznego D<sub>2</sub> przez risperidon. Ponadto badania na kulturach tkankowych sugerują, że rozwój komórek w guzach piersi u ludzi może być stymulowany przez prolaktynę. Risperidon nie działał teratogenicznie na płód u szczurów i królików. W badaniach nad wpływem risperidonu na rozmnażanie u szczurów, działania niepożądane dotyczyły zachowań rodziców podczas kojarzenia się w pary oraz masy urodzeniowej

i przeżywalności potomstwa. U szczurów ekspozycja na rysperydon w okresie płodowym wiązała się z deficytami funkcji poznawczych u zwierząt dorosłych. Inne leki będące antagonistami dopaminy, podane ciężarnym zwierzętom, negatywnie oddziaływały na uczenie się i rozwój motoryczny potomstwa. W badaniach 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 ekspozycji u młodzieży (1,5 mg/dobę), natomiast u młodzieży w przypadku ekspozycji 15 razy większej od maksymalnej ekspozycji na lek, 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 gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem rysperydonu względem receptora D<sub>2</sub> 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**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana  
Magnezu stearynian

#### Otoczka Opadry White, 03F28470:

Hypromeloza  
Makrogol  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania:

6, 6x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 tabletek powlekanych.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE  
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Speridan 1 mg: 12035  
Speridan 2 mg: 12034  
Speridan 3 mg: 12033  
Speridan 4 mg: 12032

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2006  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 września 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**