

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Torendo Q-Tab 1 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Torendo Q-Tab 2 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Torendo Q-Tab 1 mg: Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg rysperydonu (*risperidonum*).

Torendo Q-Tab 2 mg: Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 2 mg rysperydonu (*risperidonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	1 mg	2 mg
Aspratam	0,80 mg	1,60 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

1 mg: okrągła, lekko wypukła, różowa marmurkowa tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

2 mg: okrągła, lekko wypukła, różowa marmurkowa tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab jest wskazany w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegowych.

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, nie reagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Należy pamiętać, że nie wszystkie moce tych produktów leczniczych są dostępne na rynku lub nie wszystkie zalecane dawki mogą być osiągnięte za pomocą tych produktów leczniczych. W takim przypadku należy przepisać inny produkt leczniczy o odpowiedniej mocy lub postaci farmaceutycznej.

Dawkowanie

Schizofrenia

Dorośli

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab może być podawany raz lub dwa razy na dobę.

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

Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności w stosunku do mniejszych dawek, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem ich stosowanie nie jest zalecane.

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab 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 Torendo Q-Tab powinien być podawany raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg. W razie konieczności, dawkę powinno zwiększać się o 1 mg raz na dobę, nie częściej niż co 24 godziny.

Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od skuteczności i tolerancji u każdego pacjenta. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 6 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych.

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych objawowo, kontynuacja leczenia produktem leczniczym Torendo Q-Tab, powinna być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do ciężkiego

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności, dawka może być indywidualnie zwiększana o 0,25 mg dwa razy na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień.

Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Niektórzy pacjenci mogą jednak wymagać stosowania dawek do 1 mg dwa razy na dobę.

Nie należy stosować rysperydonu dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego.

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

Zaburzenia zachowania

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 18 lat

U osób o masie ciała 50 kg lub powyżej, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę.

W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg raz na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów produkt leczniczy jest skuteczny w dawce 0,5 mg raz na dobę, natomiast u innych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania leku w dawce 1,5 mg raz na dobę.

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

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

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

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

W tej grupie pacjentów rysperydon powinien być stosowany z ostrożnością.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są kruche, dlatego nie należy ich wyciskać z folii, ponieważ to może spowodować uszkodzenie tabletki. Blister należy otwierać poprzez pociągnięcie folii za jej brzeg i zdjęcie jej. Następnie należy wytrząsnąć tabletkę. Tabletkę należy przyjmować niezwłocznie po wyjęciu z blistra. Tabletkę ulega rozpadowi w ciągu kilku sekund od umieszczenia jej na języku, dlatego popijanie wodą nie jest konieczne. Tabletek nie wolno dzielić.

Tabletkę można również umieścić w szklance lub filiżance wody i natychmiast wypić.

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

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon

Jeśli ma to uzasadnienie medyczne, zaleca się stopniowe wycofywanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia rysperydonem. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię rysperydonem, należy rozpocząć od zastąpienia nim następnej planowanej iniekcji. Okresowo, należy rozważyć 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 śmiertelność u pacjentów 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 śmiertelność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach rysperydonu kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, śmiertelność wynosiła 4,0% dla pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% dla pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wynosił 1,21 (0,7: 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat). Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że pacjenci w wieku podeszłym z otępieniem, którzy byli leczeni klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi należą również do grupy lekko zwiększonego ryzyka zgonu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi. Brak wystarczających danych, aby oszacować dokładną wielkość ryzyka, przyczyna tego ryzyka jest nieznana. Stopień w jakim wyniki dotyczące zwiększonej śmiertelności uzyskane z badań obserwacyjnych można powiązać ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych w odróżnieniu od niektórych grup pacjentów jest niejasny.

Jednoczesne stosowanie furosemidu

W badaniach klinicznych rysperydonu, 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 pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną śmiertelność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie powodowało podobnych skutków.

Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patofizjologicznego mechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje i nie zaobserwowano spójnego wzorca przyczyny śmierci. Jednakże, należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz podawaniu rysperydonu z innymi silnymi diuretykami.

Zwiększona śmiertelność nie występuje u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka

wpływającym na śmiertelność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

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

W przybliżeniu około trzykrotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego obserwowano w czasie randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z otępieniem przyjmujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne. Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo z zastosowaniem rysperydonu, przeprowadzonych na grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat) z demencją, wykazały, że zdarzenia niepożądane dotyczące układu mózgowo-naczyniowego (poważne 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. Rysperydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego w porównaniu do pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż otępieniem typu alzheimerowskiego nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu, a także u wszystkich pacjentów z wywiadem wskazującym na występowanie udarów mózgu. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego, takich jak nagle osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz problemy z mową lub z widzeniem. Bezzwłocznie należy wtedy rozważyć zastosowanie wszelkich opcji terapeutycznych, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Rysperydon należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego 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 ustalania dawki. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu leku na rynek, w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Rysperydon 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 punkt 4.2). W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, zgłaszano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę, po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie małą liczbą białych krwinek (WBC) 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 WBC, 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 zakażenia oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/l$) 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.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i rysperydon, ponieważ objawy pozapiramidowe mogą pojawić się podczas dostosowywania jednego lub obu leków. Zaleca się stopniowe wycofywanie leczenia pobudzającego (patrz punkt 4.5).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Ponadto, może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

W przypadku przepisywania leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Rysperydon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; 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 cukrzyca

Podczas leczenia rysperydonem, stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. Uprzednie zwiększenie masy ciała może być w niektórych przypadkach czynnikiem predysponującym. Bardzo rzadko zgłaszano związek z kwasicą ketonową i rzadko ze śpiączką cukrzycową. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie ze stosowanymi wytycznymi dotyczącymi leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci przyjmujący jakiegokolwiek atypowy lek przeciwpsychotyczny, w tym rysperydon, powinni być monitorowani pod względem objawów hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie) a pacjenci z cukrzycą powinni być poddani regularnej kontroli stężenia glukozy.

Zwiększenie masy ciała

Podczas leczenia rysperydonem zgłaszano występowanie znacznego zwiększenia masy ciała. Masa ciała powinna być regularnie kontrolowana.

Hiperprolaktynemia

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

Badania hodowli tkankowych wskazują, że rozwój ludzkich nowotworów piersi może być stymulowany przez prolaktynę. Choć nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku. Risperidon 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 risperidonu do obrotu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując risperidon 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 risperidonu jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania risperidonu 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 risperidonem może wystąpić priapizm.

Regulacja temperatury ciała

Lekiem przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania risperidonu pacjentom, u których mogą wystąpić warunki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach nieklinicznych risperidonu obserwowano jego działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania risperidonu u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, 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 risperidonu niż dorośli z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mają zwiększone stężenie wolnej frakcji risperidonu w osoczu (patrz punkt 4.2).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

Podawanie rysperydonu było związane z przeciętnym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zaleca się pomiar masy ciała przed rozpoczęciem leczenia oraz regularną kontrolę masy ciała w trakcie trwania leczenia. 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, wagi, dojrzewania płciowego, kontrolę występowania menstruacji i innych potencjalnych działań prolaktynozależnych.

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

Podczas stosowania rysperydonu należy regularnie kontrolować występowanie objawów pozapiramidowych oraz innych zaburzeń ruchu.

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

Ten produkt leczniczy zawiera aspartam. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki wydłużające odstęp QT

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT taki 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 przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (np.: chinina i meflochina), oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), bradykardię

lub z lekami hamującymi metabolizm wątrobowy rysperydonu. Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Leki działające ośrodkowo i alkohol

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

Lewodopa i agoniści dopaminy

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.

Leki działające hipotensyjnie

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

Leki działające hipotensyjnie

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

Paliperydon

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

Psychostymulanty

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np.: metylofenidatu) z rysperydonem może prowadzić do objawów pozapiramidowych po zmianie jednego lub obu rodzajów leczenia (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Pokarm nie wpływa na wchłanianie produktu rysperydonu.

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

Silne inhibitory CYP2D6

Jednoczesne stosowanie produktu Torendo Q-Tab z silnym inhibitorem CYP2D6 może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia rysperydonu a w mniejszym stopniu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Większe dawki silnego inhibitora CYP2D6 mogą zwiększać stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu (np. paroksetyna, patrz niżej). Oczekuje się, że inne inhibitory CYP2D6, takie jak chinidyna, mogą podobnie wpływać na stężenie rysperydonu. Należy ponownie ocenić dawkowanie produktu.

Torendo Q-Tab, podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania paroksetyny, chinidyny czy innego silnego inhibitora CYP2D6 szczególnie w większych dawkach.

Inhibitory CYP3A4 i(lub) P-gp

Jednoczesne podawanie produktu Torendo Q-Tab z silnym inhibitorem CYP3A4 i(lub) P-gp może znacząco zwiększyć stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu. Należy

ponownie ocenić dawkowanie produktu Torendo Q-Tab, podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania itrakonazolu lub innego silnego inhibitora CYP3A4 i (lub) P-gp.

Induktory CYP3A4 i (lub) P-gp

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

Leki silnie wiążące się z białkami

Nie stwierdza się istotnego klinicznie wypierania leków z białek osocza, gdy produkt Torendo Q-Tab przyjmuje się jednocześnie z lekami silnie wiążącymi się białkami.

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

Dzieci i młodzież

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

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np.: metylofenidatu) z produktem leczniczym Torendo Q-Tab u dzieci i młodzieży nie wpływa na farmakokinetykę ani skuteczność rysperydonu.

Przykłady

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę rysperydonu

Antybiotyki:

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

Antycholinoestery:

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

Leki przeciwpadaczkowe:

- Karbamazepina, silny induktor CYP3A4 i P-gp zmniejsza stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu krwi. Podobne działanie można zaobserwować podczas stosowania leków, takich jak np. fenytoina i fenobarbital, indukujących enzym wątrobowy CYP3A4 jak również P-gp.

- Topiramát zmniejszał w umiarkowanym stopniu biodostępność rysperydonu, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Dlatego ta interakcja może nie mieć znaczenia klinicznego.

Leki przeciwgrzybicze:

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

Leki przeciwpsychotyczne:

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

Leki przeciwwirusowe:

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

Leki beta-adrenolityczne:

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

Inhibitory kanałów wapniowych:

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

Leki żołądkowo-jelitowe:

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

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne:

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

Wpływ rysperydonu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Leki przeciwpadaczkowe:

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

Leki przeciwpsychotyczne:

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

Glikozydy naparstnicy:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Lit:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę litu.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu z furosemidem

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w 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.

U noworodków, których matki przyjmowały w trzecim trymestrze ciąży leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon) występuje ryzyko działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych, które mogą różnić się ciężkością i długością trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych lub zaburzeń karmienia. W konsekwencji takie noworodki należy uważnie monitorować.

Produktu leczniczego Torendo Q-Tab nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności przerwania terapii podczas 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 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

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, 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 $\geq 10\%$) to: parkinsonizm, sedacja/senność, ból głowy oraz bezsenność.

Występujące zdarzenia niepożądane zależne od dawki obejmowały parkinsonizm i akatyzję.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu z częstością występowania ustaloną na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem rysperydonu. 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 $< 1/1000$) 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	Działania niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zakażenie ucha, grypa	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie oka, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie wirusowe, akaroza skórna	zakażenia		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofili	agranulocytoza ^c		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna ^c		
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia ^a		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu		
Zaburzenia metabolizmu i		zwiększenie masy ciała,	cukrzyca ^b , hiperglikemia, polidypsja, zmniejszenie	zatrucie wodne ^c , hipoglikemia,	cukrzy-cowa	

odżywiania		zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu	masy ciała, jadłowstręt, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	hiperinsuline-mia ^c , zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	kwasica ketonowa	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność ^e	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk	mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	katatonia, somnambulizm, zaburzenia odżywiania związane ze snem, przytępiiony afekt, anorgazmia		
Zaburzenia układu nerwowego	sedacja/senność, parkinsonizm ^d , ból głowy	akatyzyja ^d , dystonia ^d , zawroty głowy, dyskineza ^d , drżenie	dyskineza późna, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, napady drgawkowe ^d , omdlenie, nadpobudliwość psychomotoryczna, zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, zawroty głowy zależne od postawy ciała, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, śpiączka cukrzycowa, kiwanie głową		
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	światłowstręt, suche oko, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	jaskra, zaburzenia ruchu gałek ocznych, rotacyjne ruchy gałek ocznych, owrzodzenia brzegów powiek, zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny) ^c		
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach, ból ucha			
Zaburzenia serca		tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT widoczne w EKG, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	niemiarowość zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy	zatorowość płucna, zakrzepica żylna		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony	zachyłkowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, rzęzenia, sapanie, dysfonia, zaburzenia oddechowe	zespół bezdechu śródsewnego, hiperwentylacja		

		śluzowej nosa				
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba	nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, zapalenie warg	ileus	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, hiperkeratoza, wyprysk, sucha skóra, odbarwienie skóry, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, zaburzenia skóry, uszkodzenie skóry	polekowe wykwity skórne, łupież	obrzęk naczynio-ruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) ^c
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów	zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała, zeszywnienie stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	częstomocz, zastój moczu, dyzuria			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				noworodkowy zespół odstawienny ^c		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania ^d , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi, wydzielina z pochwy	priapizm ^c , opóźnione miesiączkowanie, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk ^d , gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie (astenia), zmęczenie, ból	obrzęk twarzy, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, dziwne samopoczucie, dyskomfort	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała, ochłodzenie obwodowych części ciała, zespół odstawienia leku, stwardnienie ^c		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności	żółtaczka		

			enzymów wątrobowych			
Badania diagnostyczne		upadek	ból związany z procedurami medycznymi			

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

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

^cNie stwierdzono w badaniach klinicznych z zastosowaniem rysperydonu, lecz stwierdzano po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu.

^dZespół pozapiramidowy może objawiać się: **parkinsonizmem** (zwiększone wydzielanie śliny, zeszywnienie mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinotok, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła, parkinsonowskie drżenie spoczynkowe), **akatyzią** (akatyziya, niepokój ruchowy, hyperkineza i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, **dyskinezą** (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoz, atetoz i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. **Dystonia** obejmuje dystonię, zwiększone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotnus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus, skurcz języka, szczękocisk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. **Bezsenność** obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Napady drgawkowe** obejmują: uogólniony napad toniczno-kloniczny; **Zaburzenia miesiączkowania** obejmują: nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie; **Obrzęk** obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty.

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

Zaburzenia serca: zespół tachykardii ortostatycznej.

Oddziaływania związane z grupą leków

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych stwierdzano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Innymi związanymi z klasą leków działaniami na serce, opisywanymi dla leków przeciwpsychotycznych 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*.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatoru tętnicy płucnej oraz przypadki zakrzepicy żył głębokich (częstość nieznana).

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo określano stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią poddawanych terapii z zastosowaniem rysperydonu i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ masy początkowej. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnego wzrostu ilości 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 wzrostu 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 długoterminowych stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach terapii. Oczekiwane zwiększenie masy ciała dla normalnych 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. Występowały one z odpowiednią częstością 1,4% i 1,5% u osób w podeszłym wieku z otępieniem. 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

Ogólnie oczekuje się, że rodzaj działań niepożądanych u dzieci jest podobny do tych obserwowanych u dorosłych.

U dzieci (od 5 do 17 lat) opisywano następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ i co najmniej dwukrotnie przekraczającą odpowiednią częstość stwierdzaną u osób dorosłych: senność/uspokojenie, zmęczenie, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączka, drżenie, biegunka i mimowolne oddawanie moczu.

Wpływ rysperydonu podczas długotrwałego leczenia na dojrzewanie płciowe i masę ciała nie został wystarczająco zbadany (patrz punkt 4.4 „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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 i niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawki. Opisywano występowanie *torsade de pointes* w związku ze skojarzonym 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 odpowiednie natlenienie i wentylację. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego razem ze środkami przeczyszczającymi jedynie w przypadku, gdy od przyjęcia leku nie upłynęła godzina. Natychmiast należy rozpocząć kontrolowanie 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 wdrożyć 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: N05AX08

Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotonergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznych D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α -2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Działanie 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 obejmującym podawanie rosnących dawek rysperydonu do 10 mg/dobę, podawanych 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/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 ambulatoryjnych 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 otrzymujących 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 podwójnie ślepych 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 w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę (dawka początkowa 3 mg w dwóch badaniach i 2 mg jednym badaniem) 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. W jednym z badań stworzono grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano 9-tygodniową, podwójnie ślepą fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w dalszym ciągu i była w tygodniu 12 porównywalna dla rysperydonu i haloperydolu.

Skuteczność rysperydonu podawanego ze środkami stabilizującymi nastrój, w leczeniu ostrej manii wykazano w dwóch, trwających 3 tygodnie, podwójnie ślepych badaniach, obejmujących około 300 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla zaburzeń dwubiegunowych typu I. W jednym 3-tygodniowym badaniu stwierdzono, że rysperydon w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg/dobę podawaną z litem lub walproinianem, zapewniał osiągnięcie lepszego wyniku niż podawanie samego litu lub walproinianu, w odniesieniu do określonego wcześniej punktu końcowego, tzn. zmiany całkowitego wyniku w skali YMRS w tygodniu 3 względem wartości początkowej. W drugim, trwającym trzy tygodnie badaniu, rysperydon podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę, z początkową dawką 2 mg/dobę, w skojarzeniu z litem, walproinianem lub karbamazepiną nie okazał się skuteczniejszy niż sam lit, walproinian lub karbamazepina w obniżaniu wyniku w skali YMRS. Możliwym wyjaśnieniem niepowodzenia tego badania jest indukcja klirensu rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadzi do mniejszych niż terapeutyczne stężeń rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w połączeniu 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 ślepych, 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 dostosowywaną dawką, podawano dawki rysperydonu w zakresie 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 wykazano w dwóch podwójnie ślepych, 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/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

Produkt leczniczy Torendo Q-Tab, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważny z produktem leczniczym Torendo, tabletki powlekane. Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu (patrz „Metabolizm i eliminacja”).

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 niezależnie od posiłków. Stan stacjonarny rysperydonu jest osiągnięty u większości pacjentów w ciągu jednego dnia. Stan stacjonarny 9-hydroksyrysperydonu jest osiągnięty w ciągu 4-5 dni dawkowania.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Rysperydon jest metabolizowany przez CYP 2D6 do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrysperydon tworzą czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP 2D6 zamieniają szybko rysperydon na 9-hydroksyrysperydon, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 zamieniają 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 nie wykazujące aktywności 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 lub nielineowość

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 farmakokinetyki dotyczące jednorazowej dawki rysperydonu podanego doustnie wykazały większe stężenia w osoczu o średnio 43%, dłuższy okres półtrwania o 38% i zmniejszenie o 30% klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku. U dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek klirens czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił około 48% klirensu u młodych zdrowych dorosłych osób. U dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek klirens czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił około 31% klirensu u młodych zdrowych dorosłych osób. Okres półtrwania czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił 16,7 godzin u młodych dorosłych, 24,9 godzin u dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,5 razy dłuższy niż u młodych dorosłych), oraz 28,8 godzin u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,7 razy dłuższy niż u młodych dorosłych). Stężenie rysperydonu w osoczu krwi u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednak średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu zwiększyło się u tych pacjentów o 37,1%. Klirens i okres półtrwania w fazie eliminacji podanego doustnie rysperydonu i czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u dorosłych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie różniły się znacząco od parametrów u młodych zdrowych dorosłych osób.

Dzieci i młodzież

U dzieci, właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-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 zależności od płci, rasy, czy palenia tytoniu różnicy farmakokinetyki rysperydonu lub aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej po podaniu rysperydonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących podprzewlekłej 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 uszkadzającego płód u szczura i królika. W przypadku badań nad rozmnażaniem u szczurów pod wpływem rysperydonu, 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 toksykologicznych przeprowadzanych na młodych szczurach stwierdzano zwiększoną śmiertelność i opóźnienie ich rozwoju. 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 wzrost gruczolaka

przysadki (mysz), gruczołaka trzustki (szczur), gruczołaka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem 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 rysperydonu mogą powodować wydłużenie odstępu QT, teoretycznie zwiększającego ryzyko częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Aspartam (E 951)
Krospowidon
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Aromat miętowy
Aromat mięty pieprzowej
Wapnia krzemian
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Al/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań:

20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 lub 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Torendo Q-Tab 1 mg: pozwolenie nr 12634

Torendo Q-Tab 2 mg: pozwolenie nr 12635

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.01.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.03.2012 r.

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

27.03.2023 r.