

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risset 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki powlekana zawiera 66 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pomarańczowe, okrągłe i dwuwypukłe tabletki z rowkiem dzielącym na jednej stronie.

Tabletki można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Risset jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schizofrenia

Dorośli

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

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

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

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Risset 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

Dorośli

Produkt leczniczy Risset należy podawać raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg.

W razie konieczności, dawkę powinno zwiększać się o 1 mg raz na dobę, nie częściej niż co 24 godziny.

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

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

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Risset nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, 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. U niektórych pacjentów może jednak być konieczne stosowanie dawek do 1 mg dwa razy na dobę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Risset 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 rysperydon jest skuteczny w dawce 0,5 mg raz na dobę, natomiast u innych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania leku w dawce 1,5 mg raz na dobę.

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

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

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

W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Risset powinien być stosowany z ostrożnością.

Sposób podania

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

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

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rysperydon lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Umieralność ogólna

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach rysperydonu kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, częstość zgonów wynosiła 4,0% wśród pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat). Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wynosił 1,21 (0,7; 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale 67-100 lat).

Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że u osób w podeszłym wieku z otępieniem leczonym klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi również występuje nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do osób nieleczonych. Brak wystarczających danych, aby podać dokładną ocenę wielkości ryzyka. Nie jest znana przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie wiadomo w jakim stopniu wnioski dotyczące zwiększonej umieralności w badaniach obserwacyjnych mogą być przypisywane lekom przeciwpsychotycznym, a jakim określonym cechom pacjentów.

Jednoczesne stosowanie furosemidu

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

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

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

W kontrolowanych placebo badaniach pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, stwierdzono zwiększenie częstości (około trzykrotne) występowania zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak udar mózgu (w tym przypadki śmiertelne) i przemijające napady niedokrwienne, u pacjentów leczonych rysperydonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (średni wiek 85 lat; przedział: 73-97 lat). Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych w grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat) z otępieniem, wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ciężkie i nieciężkie, łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych rysperydonem, oraz u 1,2% (8/712) pacjentów, którym podawano placebo. Iloraz szans (przy 95% przedziale ufności) wynosił 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Zwiększone ryzyko nie może być wykluczone dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji. Produkt leczniczy Risset 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 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 produktu leczniczego Risset 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 nagle 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.

Produkt leczniczy Risset 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.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

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

Pacjentów z istotną klinicznie niską liczbą leukocytów lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwszych kilka miesięcy terapii. Należy rozważyć odstawienie rysperydonu przy pierwszym objawie znaczącego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych.

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 10⁹/l) należy przerwać stosowanie rysperydonu i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy.

Niedociśnienie ortostatyczne

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

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

Donoszono o występowaniu - podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni,

niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Ponadto, może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Risset.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Risset, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Risperidon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U pacjentów 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 risperydonom zgłaszano przypadki wystąpienia hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniejsze 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 ze stosowanymi wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. Pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym risperydonom, należy obserwować pod kątem objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać pod kątem pogarszającej się kontroli glikemii.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania risperidonu stwierdzano przypadki znacznego zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Hiperglikemia

Podczas leczenia risperydonom, w bardzo rzadkich przypadkach, stwierdzano wystąpienie hiperglikemii lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej.

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.

Produkt leczniczy Risset należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynemią lub z guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu risperidonu do obrotu. Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, 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 rysperydonu jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Drgawki

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

Priapizm

W związku z działaniem blokującym receptor alfa-adrenergiczny, podczas leczenia produktem leczniczym Risset 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 przepisywania produktu leczniczego Risset pacjentom, u których mogą wystąpić czynniki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem rysperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania leku 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

Dla postaci doustnych: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek eliminacja czynnej frakcji przeciwpsychotycznej następuje wolniej niż u dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby posiadają zwiększone stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu (patrz punkt "Dawkowanie i sposób podawania").

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE, ang. *venous thromboembolism*). Ponieważ pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często posiadają nabyte czynniki ryzyka VTE, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia rysperydonem należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁-adrenergiczne, w tym rysperydon, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (*ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*) (patrz punkt "Działania niepożądane").

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych podczas i po zabiegu. Przed zabiegiem pacjent powinien poinformować okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu leków o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa₁ przed zabiegiem usunięcia zaćmy co należy rozważyć wobec ryzyka 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 (BMI). Zaleca się pomiar masy ciała przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorowanie masy ciała. 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.

Tabletki powlekane 2 mg zawierają barwnik żółcień pomarańczową, który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, np.: leki przeciwyrtmiczne klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), leki przeciwyrtmiczne klasy III (np.: amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: amitryptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (np.: chinina i meflochina), oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia),

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

Możliwość wpływu produktu leczniczego Risset na inne leki

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

Rysperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli 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 leków na produkt leczniczy Risset

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

Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory CYP 2D6 zwiększają stężenia 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 równoczesne stosowanie fluoksetyny lub paroksetyny z rysperydonem, lekarz powinien ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu.

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

Galantamina i donepezyl nie mają istotnego klinicznie wpływu na parametry farmakokinetyczne rysperydonu i czynną frakcję 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 równocześnie furosemid – patrz punkt 4.4.

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko z udziałem pacjentów dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w okresie ciąży. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano odwracalne objawy pozapiramidowe u noworodków, których matki stosowały rysperydon w ostatnim trymestrze ciąży. W związku z tym należy monitorować noworodki. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogenne rysperydonu, lecz stwierdzano innego rodzaju działania toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Risset 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.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym rysperydonu) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia, które po porodzie mogą mieć różne nasilenie i mieć różny czas trwania. Donoszono o pobudzeniu, hipertonii, hipotonii, drżeniu, senności, zaburzeniach oddychania lub zaburzeniach żywienia. Zatem noworodki należy uważnie obserwować.

Laktacja

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

Podobnie jak inne leki będące antagonistami receptora dopaminergicznego D2, rysperydon powoduje zwiększenie stężenia prolaktyny. Hiperprolaktemia może osłabiać uwalnianie gonadoliberyny GnRH z podwzgórza prowadząc do zmniejszonego wydzielania gonadotropiny z przysadki. To z kolei może upośledzić funkcje rozrodcze poprzez zaburzenie steroidogenezy w gonadach, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn.

Nie zaobserwowano istotnego działania w badaniach nieklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Zastosowano następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane doustnych postaci leków					
Klasyfikacja układów/narządów	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zakażenie ucha, grypa	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, zakażenie oka, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie, zakażenie wirusowe, zapalenie skóry wywołane przez roztocza,	zakażenie	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia – obniżona liczba białych krwinek, małopłytkowość, niedokrwistość, obniżenie hematokrytu, zwiększona liczba eozynofili	agranulocytoz ^a ^c	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna ^c	
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia ^a		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, wzmożone łaknienie, zmniejszone łaknienie	cukrzyca ^b , hiperglikemia, nadmierne pragnienie, obniżenie masy ciała, anoreksja, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	zatrucie wodne ^c , hipoglikemia hiperinsulinizacji ^m ^c , zwiększone stężenie triglicerydów we krwi	cukrzyca kwasica ketonowa
Zaburzenia psychiczne	bezsenna ^d	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, niepokoje	mania, stan splątania, obniżenie libido, nerwowość, koszmary senne	stępienie uczuć brak orgazmu,	
Zaburzenia układu	sedacja/senna ^d ,	akatyzyja ^d , dystonia ^d , zawroty głowy,	późna dyskineza, udar naczyniowy	złośliwy zespół	

nerwowego	parkinsonizm ^d , ból głowy	dyskineza ^d , drżenie	mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, obniżony poziom świadomości, drgawki, omdlenie, nadaktywność psychomotoryczna, zaburzenia równowagi, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, zaburzenia uwagi, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja	neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, śpiączka cukrzycowa, drżenie głowy	
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek,	światłowstręt, suche oko, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu,	jaskra, zaburzenia ruchów gałek ocznych, uciekanie gałek ocznych, tworzenie się strupów na brzegach powiek; zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny)	
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne, ból ucha,		
Zaburzenia serca		tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodnictwa, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, bradykardia, nieprawidłowy elektrokardiogram, kołatanie serca	zaburzenia rytmu zatokowego	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy	zatorowość płucna, zakrzepica żył	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani	zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie, przekrwienie płuc, rzęzenie, świszczący oddech, dysfonia, zaburzenia oddychania	zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, dolegliwości żołądkowe, wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zębów	nietrzymanie kału, masy kałowe w jelitach, zapalenie błony śluzowej żołądka, utrudnione polykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk warg, zapalenie czerwieni wargowej	niedrożność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, nadmierne rogowacenie, wyprysk, suchość skóry, przebarwienia skóry, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, choroby skóry, zmiany skórne	polekowe wykwity skórne, łupież	obrzęk naczyń ruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcz mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		mimowolne oddawanie moczu	częstomocz, zatrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				zespół odstawienia u noworodków ^c	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia, mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort w obrębie piersi, upławy z pochwy	priapizm ^c , opóźniona menstruacja, obrzmienie piersi, powiększenie piersi, wypływanie wydzieliny z gruczołu mlekowego,	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk ^d , gorączka, ból w klatce piersiowej, astenia	obrzęk twarzy, dreszcze, podwyższenie	hipotermia, obniżenie temperatury	

		uczucie zmęczenia	temperatury ciała, zaburzenia chodu, pragnienie, dyskomfort w obrębie klatki piersiowej, złe samopoczucie, samopoczucie odbiegające od normy,	ciała, uczucie zimna w kończynach, zespół odstawienny	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność transaminaz, zwiększona aktywność gama-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	żółtaczka	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		upadki	ból podczas zabiegów		

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

^b W badaniu 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 wynosiła 0,43% u wszystkich osób leczonych rysperydonem.

^c Nie zaobserwowano w badaniach klinicznych rysperydonu, ale stwierdzono po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu.

^d Zespół pozapiramidowy może się objawiać: parkinsonizmem (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykinezja, hipokinezja, maskowaty wyraz twarzy, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła, drżenie spoczynkowe), akatyzią (akatyzią, niepokój ruchowy, hyperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, dyskinezą (dyskineza, drżanie mięśni, choreoatetoza, atetoza i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. Dystonia obejmuje tu dystonię, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus, skurcz języka, szczękościsk. Drżenie obejmuje tu drżenie i spoczynkowe drżenie w chorobie Parkinsona. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. **Bezsenność** obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Napady drgawkowe** obejmują: napady toniczno-kloniczne; **Zaburzenia miesiączkowania** obejmują: nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie; **Obrzęk** obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania paliperydonu

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

Zaburzenia serca: zespół tachykardii ortostatycznej związanej ze zmianą pozycji ciała

Reakcje anafilaktyczne (dla postaci pozajelitowych)

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych po wstrzyknięciu rysperydonu u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali rysperydon w postaci doustnej.

Oddziaływanie związane z grupą leków

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Inne zaburzenia serca związane z grupą zgłaszane dla leków przeciwpsychotycznych, w przypadku których występuje wydłużenie odstępu QT obejmują: arytmie komorową, migotanie komór, częstoskurcz komorowy, nagły zgon, zatrzymanie akcji serca i częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej łącznie z przypadkami zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich (częstość nieznaną).

Oddziaływania związane z grupą leków

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

Zwiększenie masy ciała

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych

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

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem

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

Dzieci i młodzież

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.

Wpływ długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, podpunkt „Dzieci i młodzież”).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament 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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

Leczenie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpsychotyczne

Kod ATC: N05A X08

Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach.

Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninerdycznych 5-HT₂ i dopaminergicznych D₂. Risperidon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α -2-adrenergicznymi. Risperidon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że risperidon 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 serotoninerdyczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Działania farmakodynamiczne

Schizofrenia

Skuteczność risperidonu w krótkotrwałej terapii schizofrenii stwierdzono w czterech badaniach trwających od 4 do 8 tygodni, które obejmowały ponad 2500 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym stopniowo zwiększano dawki do 10 mg/dobę (podawane dwa razy na dobę), stwierdzono, że risperidon 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 risperidonu (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 risperidonu (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 risperidonu na dobę. W 4-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym porównania dawek, przeprowadzonym z zastosowaniem dwóch stałych dawek risperidonu (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 risperidonu lub haloperydolu i przez 1 do 2 lat prowadzono obserwacje czy nie występują nawroty choroby. U pacjentów przyjmujących risperidon stwierdzono znacząco dłuższy okres do wystąpienia nawrotu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi haloperydol.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

Skuteczność risperidonu 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 risperidon 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 risperidonu niż dla placebo. Jedno z trzech badań obejmowało grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano w nim 9-tygodniową, podwójnie zaślepioną fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w trakcie badania i była w tygodniu 12 porównywalna dla risperidonu i haloperydolu. Skuteczność risperidonu 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 risperidon w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg na dobę podawaną z litem lub walproinianem, zapewniał osiągnięcie

lepszego wyniku niż podawanie samego litu lub walproinianu, w odniesieniu do określonego wcześniej punktu końcowego, tzn. zmiany całkowitego wyniku w skali YMRS w tygodniu 3 względem wartości początkowej. W drugim, trwającym trzy tygodnie badaniu, rysperydon podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę, z początkową dawką 2 mg/dobę, w skojarzeniu z litem, walproinianem lub karbamazepiną nie okazał się skuteczniejszy niż sam lit, walproinian lub karbamazepina w obniżaniu wyniku w skali YMRS. Możliwym wyjaśnieniem niepowodzenia tego badania jest indukcja klirensu rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadzi do mniejszych niż terapeutyczne stężeń rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w skojarzeniu z litem i walproinianem zapewniał większe obniżenie wyniku w skali YMRS, w porównaniu z działaniem samego litu lub walproinianu.

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem

Skuteczność rysperydonu w leczeniu Behawioralnych i Psychologicznych Objawów Demencji (ang. *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD*), obejmujących zaburzenia zachowania, takie jak: agresja, pobudzenie, psychoza, nadmierna aktywność i zaburzenia afektywne, wykazano w trzech podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, badaniach przeprowadzonych z udziałem 1150 pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W jednym z badań zastosowano stałe dawki rysperydonu wynoszące 0,5 mg, 1 mg i 2 mg na dobę. W dwóch badaniach z elastyczną dawką, podawano rysperydon w dawkach od 0,5 mg do 4 mg na dobę oraz odpowiednio od 0,5 mg do 2 mg na dobę. Stwierdzono statystycznie istotną i klinicznie znaczącą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji, i mniej znaczącą 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).

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 osiągania pierwotnego punktu końcowego, tzn. zmiany wyniku w podskali Conduct Problem skali Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) względem wartości początkowej w tygodniu 6.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

W osoczu krwi rysperydon wiąże się z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Rysperydon w osoczu krwi jest związany z białkami w 90%, a 9-hydroksyrisperidon w 77%.

Metabolizm i wydalanie

Rysperydon jest metabolizowany przez CYP 2D6 do 9-hydroksyrisperidonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrisperidon tworzą czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP 2D6 szybko przekształcają rysperydon do 9-hydroksyrisperidonu, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 przekształcają go znacznie wolniej. Chociaż u osób intensywnie metabolizujących jest mniejsze stężenie rysperydonu a większe stężenie 9-hydroksyrisperidonu niż u osób słabo metabolizujących, to farmakokinetyki rysperydonu i 9-hydroksyrisperidonu 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-hydroksyrisperidon reprezentuje 35-45% dawki. Pozostała część to nieaktywne metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania rysperydonu wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrisperidonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

Liniowość

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), talk, magnezu stearynian.

Otoczka:

Opadry II 31F58914 white (hypromeloza, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), glikol propylenowy 4000, sodu cytrynian dwuwodny); żółcień pomarańczowa (E110).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Al.

Opakowania:

20 tabletek powlekanych (2 blistry po 10 szt.), w tekturowym pudełku,

60 tabletek powlekanych (6 blisterów po 10 szt.), w tekturowym pudełku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00 – 113 Warszawa

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

9965

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.11.2002 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 08.02.2013 r.

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