

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orizon, 0,5 mg, tabletki powlekane
Orizon, 1 mg, tabletki powlekane
Orizon, 2 mg, tabletki powlekane
Orizon, 3 mg, tabletki powlekane
Orizon, 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg lub 4 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Tabletka powlekana 0,5 mg: każda tabletki powlekana zawiera 22,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tabletka powlekana 1 mg: każda tabletki powlekana zawiera 45,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tabletka powlekana 2 mg: każda tabletki powlekana zawiera 90,3 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 0,024 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Tabletka powlekana 3 mg: każda tabletki powlekana zawiera 135,4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tabletka powlekana 4 mg: każda tabletki powlekana zawiera 180,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletka powlekana 0,5 mg: Brązowawoczerwona, okrągła tabletki powlekana. Tabletki nie można dzielić.

Tabletka powlekana 1 mg: Biała, obustronnie wypukła, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na równe dawki.

Tabletka powlekana 2 mg: Bładopomarańczowa, obustronnie wypukła, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na równe dawki.

Tabletka powlekana 3 mg: Jasnożółta, obustronnie wypukła, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na równe dawki.

Tabletka powlekana 4 mg: Zielona, obustronnie wypukła, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Orizon jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

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

Produkt leczniczy Orizon 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 Orizon 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

Dawkowanie

Schizofrenia

Dorośli

Produkt leczniczy Orizon 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 niezmieniona 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 należy ich stosować.

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 Orizon 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 Orizon powinien być podawany raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg. W razie konieczności, dawkę można zwiększać o 1 mg raz na dobę, nie częściej niż co 24 godziny. Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od 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 Orizon 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 liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Orizon 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 celu podania dawki 0,25 mg należy zastosować inne leki. 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 Orizon 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 na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów lek jest skuteczny w dawce 0,25 mg raz na dobę, natomiast u innych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania leku w dawce 0,75 mg raz na dobę. W celu podania dawki 0,25 mg lub 0,75 mg należy zastosować inne leki.

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 Orizon u dzieci w wieku poniżej 5 lat, ze względu na niewystarczającą liczbę 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 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 produkt leczniczy Orizon powinien być stosowany z ostrożnością.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Orizon 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 Orizon. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię produktem leczniczym Orizon, należy rozpocząć od zastąpienia nim następnej planowanej iniekcji. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Zwiększona umieralność u osób w podeszłym wieku z otępieniem

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona śmiertelność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W kontrolowanych placebo badaniach z podawanym doustnie rysperydonem, w tej populacji pacjentów, śmiertelność wynosiła 4,0% wśród pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wynosił 1,21 (0,7; 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat). Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że u osób w podeszłym wieku z otępieniem leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi występuje również nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do osób nieleczonych. Brak wystarczających danych, aby dokładnie ocenić wielkość ryzyka. Nie jest też znana przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie wiadomo na ile zwiększenie umieralności w tych badaniach obserwacyjnych można przypisać stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, a na ile niektórym cechom samych pacjentów.

Jednoczesne stosowanie furosemidu

W badaniach klinicznych rysperydonu, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, stwierdzono większą śmiertelność (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata,

w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną śmiertelność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch z 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, ani czynnika powodującego zgon. Należy jednak zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz podawaniu rysperydonu z innymi diuretykami o silnym działaniu. Zwiększona śmiertelność nie występuje u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na śmiertelność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

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

W randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono około trzykrotny wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego. Połączone dane z sześciu kontrolowanych placebo badań z rysperydonem przeprowadzonych na grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat) z demencją, wykazały, że działania 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. Produkt leczniczy Orizon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego 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 otępienie typu alzheimerowskiego nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania produktu leczniczego Orizon 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 działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego, takich jak nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz zaburzenia mowy lub widzenia. Bezzwłocznie należy wtedy rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Produkt leczniczy Orizon należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wspierając metody nefarmakologiczne wykazujące ograniczoną skuteczność lub jej brak oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych.

Pacjentów należy poddawać regularnej ocenie z rozważeniem potrzeby kontynuacji leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy dostosowywania dawki. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu leku do obrotu, gdy jednocześnie stosowano leki przeciwnadciśnieniowe. Produkt leczniczy Orizon należy stosować z ostrożnością u pacjentów

z chorobami 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). Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

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

Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią i (lub) neutropenią w wywiadzie należy monitorować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania rysperydonu po pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, jeśli brak innych czynników przyczynowych.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią nie występuje 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 $<1 \times 10^9/l$) 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. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia wszelkimi lekami przeciwpsychotycznymi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i rysperydon, ponieważ podczas dostosowania dawki jednego lub obu produktów leczniczych objawy pozapiramidowe mogą nasilić się. Zaleca się stopniowe wycofywanie leku psychostymulującego (patrz punkt 4.5).

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. Ponadto, może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim wypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Orizon.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Orizon tabletki powlekane, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Rysperydon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. W obu grupach ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne mogą być zwiększone; ci pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Do objawów zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne należą: splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia rysperydonem, stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Kwasicę ketonową zgłaszano bardzo rzadko, a śpiączkę cukrzycową rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym rysperydonem, należy obserwować objawy hiperglikemii (takie jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

Zwiększenie masy ciała

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

Hiperprolaktynemia

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

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Orizon 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 Orizon może wystąpić priapizm.

Regulacja temperatury ciała

Lekiem przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w razie przepisywania produktu leczniczego Orizon pacjentom, u których mogą wystąpić czynniki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. podejmujących intensywny wysiłek fizyczny,

narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

Działanie przeciwwymiotne

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

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpyschotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). U pacjentów leczonych lekami przeciwpyschotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego przed leczeniem i podczas leczenia rysperydonem należy wykryć wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby oraz podjąć postępowanie zapobiegawcze.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa₁-adrenergiczne, w tym rysperydon, 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 to rozważyć wobec ryzyka związanego z przerwaniem leczenia przeciwpyschotycznego.

Dzieci i młodzież

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

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

Podawanie rysperydonu wiązało się z przeciętnym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zalecany jest pomiar wyjściowej masy ciała przed rozpoczęciem leczenia i regularne jej kontrolowanie w trakcie 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, masy ciała, 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 skutkowałoby zwiększeniem wzrostu.

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 jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki powlekane Orizon, 2 mg zawierają barwnik, żółcień pomarańczową FCF (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki wydłużające odstęp QT

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwwarystmiczne klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: amitryptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (np.: chinina i meflochina), oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), bradykardię lub z lekami hamującymi metabolizm wątrobowy rysperydonu. Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Leki działające ośrodkowo i alkohol

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

Lewodopa i agoniści dopaminy

Rysperydon może 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 psychostymulujące

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

Paliperydon

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

Interakcje farmakokinetyczne

Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

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

Silne inhibitory CYP2D6

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

Inhibitory CYP3A4 i (lub) P-gp

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

Induktory CYP3A4 i (lub) P-gp

Jednoczesne podawanie rysperydonu z silnym induktorem CYP3A4 i (lub) P-gp może zmniejszyć stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu. Należy ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu, podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania karbamazepiny czy innego silnego induktora CYP3A4 i (lub) P-gp. Induktory CYP3A4 wykazują maksymalne działanie w zależności od czasu - ich maksymalne działanie może wystąpić 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 rysperydon przyjmuje się jednocześnie z lekami silnie wiążącymi się z białkami.

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

Dzieci i młodzież

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

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

Przykłady

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę rysperydonu

Antybiotyki:

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

Antycholinoestery:

- 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.
- Topiramat 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 H_2 : 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:

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

Glikozydy naparstnicy:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Lit:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę litu.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu z furosemidem

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego rysperydonu, ale obserwowano innego rodzaju toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Noworodki, narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym na produkt leczniczy Orizon) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia leku, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu. Zgłaszano przypadki takie jak: pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zaburzenia oddechowe lub zaburzenia związane z karmieniem u noworodków. W związku z tym należy uważnie monitorować noworodki. Produktu leczniczego Orizon nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W razie konieczności przerwania leczenia rysperydonem w okresie ciąży, nie należy tego czynić gwałtownie.

Karmienie piersią

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

Płodność

Tak jak inne leki będące antagonistami receptorów dopaminy D₂, rysperydon zwiększa stężenie prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować aktywność gonadoliberyny (GnHR) powstającej w podwzgórz, powodując zmniejszenie przysadkowego wydzielania gonadotropiny. To z kolei może hamować funkcje reprodukcyjne, wpływając na steroidogenezę zachodzącą w gonadach zarówno u pacjentów płci żeńskiej jak i męskiej.

W badaniach przedklinicznych nie stwierdzono istotnych zmian.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Orizon 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 działania niepożądane (częstość występowania $\geq 10\%$) to: parkinsonizm, sedacja/senność, ból głowy oraz bezsenność.

Do działań niepożądanych zależnych od dawki należą parkinsonizm oraz ataksja.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu z kategorią częstości oszacowaną na podstawie badań klinicznych z rysperydonem. Użyte zostały następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko

($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz 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 leku wg klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbýt 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, miejscowe zapalenie tkanki łącznej, zakażenie wirusowe, akaroza skórna	zakażenie		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofików	agranulocytoza ^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, zwiększenie apetytu,	cukrzyca ^b , hiperglikemia, polidypsja, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt,	zatrucie wodne ^c , hipoglikemia, hiperinsulinemia ^c , zwiększenie stężenia	cukrzycowa kwasica ketonowa	

		zmniejszenie apetytu	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	triglicerydów we krwi		
Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^d	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk	mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	katatonía, somnambulizm, zaburzenia odżywiania związane ze snem, przytępiiony afekt, anorgazmia,		
Zaburzenia układu nerwowego	sedacja/senność, parkinsonizm ^d , ból głowy	aktyzacja ^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 psychoruchowa, 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 tętnicy (śródooperacyjny) ^e		

Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha			
Zaburzenia serca		tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	niemiarowość zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, napady zacierwienia	zatorowość płucna, zakrzepica żylna		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa	zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, rzęzenia, sapanie, dysfonia, zaburzenia oddechowe	zespół bezdechu śródsewnego, hiperwentylacja		
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba	nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, zapalenie warg	niedrożność jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie	żółtaczka		

			aktywności enzymów wątrobowych			
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 naczynioruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ^c
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów	zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała, zeszywnienie stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	częstomocz, zastój moczu, dyzuria			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				noworodkowy zespół odstawienny ^c		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania ^d , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi, wydzielina z pochwy	priapizm ^c , opóźnione miesiączkowanie, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk ^d , gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie (astenia),	obrzęk twarzy, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, pragnienie,	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała, ochłodzenie obwodowych części ciała,		

		zmęczenie, ból	dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, dziwne samopoczucie, dyskomfort	zespół odstawienia leku, stwardnienie ^c		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		upadek	ból związany z procedurami medycznymi			

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

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

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

^d Zespół pozapiramidowy może się objawiać: **parkinsonizmem** (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinotok, objaw koła zębatego, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch gładziznowy, parkinsonowskie drżenie spoczynkowe), **akatyzią** (akatyzią, niepokój ruchowy, hiperkineza i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, **dyskinezą** (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. **Dystonia** obejmuje tu dystonię, zwiększone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus (zespół Piza), skurcz języka, szczękocisk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. **Bezsenna** 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 we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów paliperydonu stwierdzono wymienione poniżej działania, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu Orizon.

Zaburzenia serca: zespół tachykardii ortostatycznej;

Oddziaływania związane z grupą leków

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu stwierdzano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT. Innymi związanymi z klasą leków działaniami na serce, opisywanymi dla leków przeciwpsychotycznych, które wydłużają odcinek 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, zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich (nieznana częstość).

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo porównywano odsetki dorosłych pacjentów ze schizofrenią poddawanych terapii z zastosowaniem rysperydonu i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ masy początkowej. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnego zwiększenia liczby przypadków zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej rysperydon (18%), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (9%). Analizując połączone dane z kontrolowanych placebo, trwających 3 tygodnie badań z udziałem dorosłych pacjentów z ostrą manią, stwierdzono porównywalny odsetek przypadków zwiększenia masy ciała $\geq 7\%$ w momencie zakończenia badania dla grup otrzymujących rysperydon (2,5%) oraz grup otrzymujących placebo (2,4%) i nieznacznie większy w grupie z aktywną kontrolą (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. Spodziewane zwiększenie masy ciała u zdrowych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi 3 do 5 kg rocznie. W wieku od 12 do 16 lat, u dziewcząt utrzymuje się tempo zwiększania masy ciała wynoszące od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców masa zwiększa się o około 5 kg rocznie.

Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych

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

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem

W badaniach klinicznych opisywano przemijające napady niedokrwienne oraz zdarzenia mózgowo-naczyniowe. U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem te działania niepożądane występowały z częstością, odpowiednio, 1,4% i 1,5%. Dodatkowo opisywano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w innych populacjach osób dorosłych i wynoszącą $\geq 5\%$: zakażenia dróg moczowych, obrzęk obwodowy, letarg i kaszel.

Dzieci i młodzież

Zasadniczo, u dzieci i młodzieży spodziewane są podobne działania niepożądane jak u dorosłych.

U dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) opisywano następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ i co najmniej dwa razy częściej niż w badaniach klinicznych u osób dorosłych: senność i (lub) uspokojenie, zmęczenie, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączkę, drżenie, biegunkę i mimowolne oddawanie moczu.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 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, 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 razie 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 wykonanie płukania żołądka (gdy pacjent jest nieprzytomny - po zaintubowaniu) oraz podanie węgla aktywnego ze środkami przeczyszczającym, jedynie, gdy od przyjęcia leku nie upłynęła godzina. Natychmiast należy rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym, w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu.

Nie ma swoistego antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. W wypadku wystąpienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować leki przeciwocholinergiczne. 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 serotoninergicznych 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. Choć 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 katalipsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Działania farmakodynamiczne

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność rysperydonu w krótkoterminowej terapii schizofrenii stwierdzono w czterech badaniach trwających od 4 do 8 tygodni, które obejmowały ponad 2500 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym stopniowo zwiększano dawki do 10 mg/dobę (podawane dwa razy na dobę), stwierdzono, że rysperydon był

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

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Skuteczność monoterapii ostrych epizodów manii związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I z zastosowaniem rysperydonu wykazano w trzech 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 podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę (dawka początkowa 3 mg w dwóch badaniach i 2 mg jednym badaniu) był znacząco bardziej skuteczny od placebo w odniesieniu do wcześniej ustalonego punktu końcowego, tzn. zmiany w stosunku do wyniku początkowego w skali Young Mania Rating Scale (YMRS) w 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 trakcie badania i była w tygodniu 12. porównywalna dla rysperydonu i haloperydolu.

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

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem

Skuteczność rysperydonu w leczeniu behawioralnych i psychicznych 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 rysperydon w dawkach od 0,5 mg do 4 mg na dobę oraz odpowiednio od 0,5 mg do 2 mg na dobę. Stwierdzono statystycznie istotną i klinicznie znaczącą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji, i mniej znaczną w leczeniu pobudzenia i psychozy u pacjentów w podeszłym wieku z 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 i (lub) upośledzeniem psychicznym. W tych dwóch badaniach stwierdzono, że rysperydon w dawkach od 0,02 do 0,06 mg/kg mc. na dobę był znacznie skuteczniejszy od placebo w odniesieniu do osiągnięcia pierwotnego punktu końcowego, tzn. zmiany wyniku w podskali Conduct Problem skali Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) względem wartości początkowej w tygodniu 6.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Rysperydon jest po podaniu doustnym całkowicie wchłaniany i w ciągu 1 do 2 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu. 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 osiągany jest u większości pacjentów w ciągu jednego dnia. Stan stacjonarny 9-hydroksyrysperydonu występuje po upływie 4-5 dni stosowania.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Rysperydon jest metabolizowany przez izoenzym CYP 2D6 do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne jak rysperydon. Rysperydon i 9-hydroksyrysperydon tworzą czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP 2D6 szybko przekształcają rysperydon w 9-hydroksyrysperydon, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 przekształcają go

znacznie wolniej. Chociaż u osób intensywnie metabolizujących jest mniejsze stężenie rysperydonu a większe stężenie 9-hydroksyrysperydonu niż u osób słabo metabolizujących, to farmakokinetyki rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu łącznie (tzw. czynna frakcja przeciwpsychotyczna), po podaniu dawki jednorazowej i wielokrotnych dawkach są podobne w obu populacjach.

Inną ścieżką metaboliczną rysperydonu jest N-dealkilacja. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że rysperydon w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje znacząco metabolizmu leków ulegających przemianom katalizowanym przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5. W okresie tygodnia od chwili podania, 70% dawki jest wydalone z moczem, a 14% z kałem. W moczu, rysperydon oraz 9-hydroksyrysperydon reprezentuje 35-45% dawki. Pozostała część to nieaktywne metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania rysperydonu wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

Liniiowość lub nieliniiowość

Stężenie rysperydonu w osoczu 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 aktywnej 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 (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, 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 badaniach nad wpływem rysperydonu na rozmnażanie u szczurów, działania niepożądane dotyczyły zachowań rodziców podczas kojarzenia się w pary oraz masy urodzeniowej i przeżywalności potomstwa. U szczurów ekspozycja na rysperydon w okresie płodowym wiązała się z deficytami funkcji poznawczych u zwierząt dorosłych. Inne środki będące antagonistami dopaminy, podane ciężarnym zwierzętom, negatywnie oddziaływały na uczenie się i rozwój motoryczny potomstwa. W badaniach toksykologicznych przeprowadzanych na młodych szczurach stwierdzano zwiększoną śmiertelność i opóźnienie rozwoju ich potomstwa. W 40-tygodniowym badaniu młodych psów wystąpiło opóźnienie dojrzewania płciowego. Na podstawie pola pod krzywą (AUC) u psów nie stwierdzono zaburzenia wzrostu kości długich po narażeniu 3,6 razy większym od maksymalnej ekspozycji u młodzieży (1,5 mg/dobę), stwierdzono jednak wpływ na kości długie i dojrzewanie płciowe w przypadku ekspozycji 15 razy większej od maksymalnej ekspozycji na lek u młodzieży.

Rysperydon nie wykazywał działania genotoksycznego w wielu testach. W badaniach nad działaniem rakotwórczym rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano powiększenie gruczolaka przysadki (mysz), gruczolaka trzustki (szczur), gruczolaka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem rysperydonu względem 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 u pacjentów ryzyko częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)
hypromeloza 2910 (5 cps)
sodu laurylosiarczan
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki powlekanej 0,5 mg:

hypromeloza 2910 (5 cps)
hypromeloza 2910 (15 cps)
glikol propylenowy
tytanu dwutlenek (E 171)
talk
żelaza tlenek czerwony (E 172)

Otoczka tabletki powlekanej 1 mg:

hypromeloza 2910 (5 cps)
hypromeloza 2910 (15 cps)
glikol propylenowy
tytanu dwutlenek (E 171)
talk

Otoczka tabletki powlekanej 2 mg:

hypromeloza 2910 (5 cps)
hypromeloza 2910 (15 cps)
glikol propylenowy
tytanu dwutlenek (E 171)

talk
żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Otoczka tabletki powlekanej 3 mg:

hypromeloza 2910 (5 cps)
hypromeloza 2910 (15 cps)
glikol propylenowy
tytanu dwutlenek (E 171)
talk
żółcień chinolinowa (E 104)

Otoczka tabletki powlekanej 4 mg:

hypromeloza 2910 (5 cps)
hypromeloza 2910 (15 cps)
glikol propylenowy
tytanu dwutlenek (E 171)
talk
indygotyna (E 132)
żółcień chinolinowa (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE na tabletki z zakrętką posiadającą zabezpieczenie przed otwarciem przez dzieci z uszczelniającą wkładką zabezpieczającą. Pojemnik zawiera środek pochłaniający wilgoć (pochłaniacz z żelazem krzemionkowym).

0,5 mg: 100 tabletek powlekanych

Blistry PVC/LDPE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

0,5 mg: 20 tabletek powlekanych (2 blistry - po 10 tabletek w blisterze);

1 mg: 20 tabletek powlekanych (2 blistry - po 10 tabletek w blisterze),
60 tabletek powlekanych (6 blisterów - po 10 tabletek w blisterze);

2 mg: 60 tabletek powlekanych (6 blisterów - po 10 tabletek w blisterze);

3 mg: 60 tabletek powlekanych (6 blisterów - po 10 tabletek w blisterze);

4 mg: 60 tabletek powlekanych (6 blisterów - po 10 tabletek w blisterze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

0,5 mg: Pozwolenie nr: 17661
1 mg: Pozwolenie nr: 17662
2 mg: Pozwolenie nr: 17663
3 mg: Pozwolenie nr: 17664
4 mg: Pozwolenie nr: 17665

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 grudnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 marca 2015

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

29.09.2023