CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rispolept, 1 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 1 mg rysperydonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
1 ml roztworu doustnego zawiera 2 mg kwasu benzoesowego (E 210).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.
Roztwór doustny jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rispolept jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

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

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

Rispolept 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
Rispolept może być podawany raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg rysperydonu na dobę. Dawkę można zwiększyć 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 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
Rispolept nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią, ze względu na brak danych dotyczących skuteczności.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Dorośli
Rispolept należy podawać raz na dobę, zaczynając od dawki 2 mg rysperydonu.
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 Rispolept 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
Rispolept nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, ze względu na brak danych dotyczących skuteczności.

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

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg rysperydonu w postaci roztworu doustnego, dwa razy na dobę. Roztwór doustny jest zalecaną postacią farmaceutyczną do podawania dawki 0,25 mg. 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 korzystne stosowanie dawek do 1 mg dwa razy na dobę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Rispolept dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera. W trakcie leczenia, 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 większej, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg raz na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, dla 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 rysperydonu w postaci roztworu doustnego, raz na dobę. Roztwór doustny jest zalecaną postacią farmaceutyczną do podawania dawki 0,25 mg. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,25 mg raz na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę. Niemniej, dla 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 rysperydonu w postaci roztworu doustnego, raz na dobę. Roztwór doustny jest zalecaną postacią farmaceutyczną do podawania dawki 0,75 mg.

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

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rispolept u dzieci w wieku poniżej 5 lat, ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rispolept 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 Rispolept powinien być stosowany z ostrożnością.

Sposób podawania

Rispolept przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie produktu leczniczego Rispolept.

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 Rispolept. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię produktem leczniczym Rispolept, należy rozpocząć od zastąpienia nim następnego planowanego wstrzyknięcia. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

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

Jednoczesne stosowanie furosemidu
W badaniach klinicznych produktu leczniczego Rispolept, 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 wynosił 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów wynosił 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów wynosił 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 mechanizmu patofizjologicznego, który mógłby tłumaczyć te obserwacje, ani spójnego czynnika powodującego zgon. Należy jednak zachować szczególną ostrożność oraz rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków lub 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 randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono około trzykrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. 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. Rispolept należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego niż u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż otępienie w chorobie Alzheimera nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści stosowania produktu leczniczego Rispolept u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka udaru mózgu. Pacjentów lub opiekunów należy pouczyć o natychmiastowym zgłaszaniu objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz problemy z mową lub z widzeniem. Bezzwłocznie należy wtedy rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Rispolept należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wspierając metody niefarmakologiczne, wykazujące ograniczoną skuteczność lub jej brak, oraz gdy istnieje potencjalne ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych.

Pacjentów należy poddawać regularnej ocenie z rozważeniem potrzeby kontynuacji leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy dostosowywania dawki. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu leku do obrotu, w przypadku jednoczesnego stosowania rysperydonu oraz leków przeciwnadciśnieniowych. Rispolept 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.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Rispolept, 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 produktu leczniczego Rispolept przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych.

Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów $< 1 \times 10^9/l$) należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Rispolept i badać liczbę leukocytów do czasu, gdy wynik będzie prawidłowy.

Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Działanie leków wykazujących właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów dopaminowych związane jest z występowaniem późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza mięśni języka i (lub) mięśni twarzy.

Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka wystąpienia późnych dyskinez. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia wszelkimi lekami przeciwpsychotycznymi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i rysperydon, gdyż mogą wystąpić objawy pozapiramidowe podczas dostosowywania dawki jednego lub obu leków. Zaleca się stopniowe wycofywanie terapii stymulantem (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. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomioliza) i ostrą niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Rispolept.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Rispolept, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Rysperydon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U pacjentów obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; 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 produktem leczniczym Rispolept stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie 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 z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym produktem leczniczym Rispolept, 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 produktu leczniczego Rispolept stwierdzano przypadki znacznego zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Hiperprolaktynemia

Hiperprolaktynemia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia produktem leczniczym Rispolept. Zaleca się badanie stężenia prolaktyny w osoczu u osób, u których występują działania niepożądane związane prawdopodobnie z prolaktyną (np. ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, brak owulacji, zaburzenia płodności, zmniejszone libido, zaburzenia wzwodu i mlekotok).

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. 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.
Rispolept 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 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 rysperydon może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii. Ostrożność należy także zachować w przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

Drgawki

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

Regulacja temperatury ciała

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

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *Venous thromboembolism*, VTE). Ze względu na występujące często u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nabyte czynniki ryzyka VTE, przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia produktem leczniczym Rispolept 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 alfa1a-adrenergiczne, w tym Rispolept, 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 alfa1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa1a-adrenergiczne przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to 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 potrzeby środowiskowe.

W tej populacji należy dokładnie obserwować działanie sedatywne rysperydonu 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 leczeniem oraz regularne jej monitorowanie. Zmiany wzrostu stwierdzane 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 dłużej 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.

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 nietypowe 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

Roztwór doustny zawiera kwas benzoesowy (E 210). Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi po oddzieleniu jej od albumin może nasilać żółtaczkę u noworodków, co może skutkować żółtaczką jąder podkorowych (kernicterus, gromadzenie się nieskoniugowanej bilirubiny w mózgu).

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, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, takimi jak: leki przeciwarytmiczne (np. chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (tj. amitryptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (tj. maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (tj. 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 alkoholem, opioidami, lekami przeciwhistaminowymi oraz benzodiazepinami - ze względu na zwiększone ryzyko sedacji.

Lewodopa i agoniści dopaminy
Rispolept 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 dawkowania jednego lub obu leków (patrz punkt 4.4).

Paliperydon
Jednoczesne stosowanie doustne produktu leczniczego Rispolept 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 produktu leczniczego Rispolept.

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

Silne inhibitory CYP2D6
Jednoczesne stosowanie produktu Rispolept z silnym inhibitorem CYP2D6 może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu rysperydonu, a w mniejszym stopniu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Większe dawki silnego inhibitora CYP2D6 mogą zwiększać stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu (np. paroksetyna, patrz poniżej). Oczekuje się, że inne inhibitory CYP2D6, takie jak chinidyna, mogą podobnie wpływać na stężenie rysperydonu w osoczu.

Należy ponownie ocenić dawkowanie produktu Rispolept podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania paroksetyny, chinidyny czy innego silnego inhibitora CYP2D6, szczególnie w większych dawkach.

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

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

Leki silnie wiążące się z białkami
Nie stwierdza się istotnego klinicznie wypierania leków z białek osocza, gdy produkt Rispolept 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 produktem leczniczym Rispolept u dzieci i młodzieży nie wpływało 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.

Antycholinoesterazy:
- donepezil i galantamina, substraty zarówno CYP2D6, jak i CYP3A4, nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę rysperydonu ani jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki przeciwpadaczkowe:
- karbamazepina, silny induktor CYP3A4 i P-gp, zmniejsza stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu. 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 w osoczu 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 w osoczu 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, to rytonawir i wzmacniane rytonawirem inhibitory proteazy mogą zwiększać stężenia czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.

Leki beta-adrenolityczne:
- niektóre leki beta-adrenolityczne mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Inhibitory kanałów wapniowych:
- werapamil, umiarkowany inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, zwiększa stężenia w osoczu 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 wychwytu 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 lub 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 czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu. W dawkach większych niż 100 mg/dobę sertralina lub fluwoksamina mogą jednak zwiększać stężenia czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.

<u>Wpływ rysperydonu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych</u>

Leki przeciwpadaczkowe:
- rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę walproinianu czy topiramatu.

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

Glikozydy naparstnicy:
- rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Lit:
- rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę litu.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu z furosemidem

- 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, lecz stwierdzano innego rodzaju toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.
Noworodki, które były narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym rysperydonu) podczas trzeciego trymestru ciąży, są w grupie ryzyka działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym, noworodki powinny być uważnie monitorowane.
Produktu leczniczego Rispolept nie należy stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności przerwania leczenia rysperydonem w okresie ciąży, nie należy przerywać leczenia gwałtownie.

Karmienie piersią

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

Płodność

Jak w przypadku innych leków antagonistów receptorów dopaminowych D_2, Rispolept zwiększa stężenie prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować GnRH w podwzgórzu, co powoduje zmniejszenie wydzielania gonadotropin w przysadce. To z kolei, na skutek zaburzeń steroidogenezy w gonadach, może hamować funkcje rozrodcze, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

W badaniach nieklinicznych nie stwierdzono takich działań.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość występowania ≥ 10%) to: parkinsonizm, sedacja/senność, ból głowy oraz bezsenność.

EMEA/H/C/xxxx/WS/1877 (DE/H/2184/002-012, 016/WS/1877) opinia CHMP z dnia 09.04.2021; PLPI z dnia 17.02.2022

Występujące działania niepożądane, zależne od dawki, obejmowały parkinsonizm i akatyzję.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania ustaloną na podstawie badań klinicznych produktu leczniczego Rispolept. Zastosowano następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**					
	Częstość					
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zakażenie ucha, grypa	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie oka, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie miejscowe, zakażenie wirusowe, akaroza skórna	zakażenie		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofili	agranulocytoza[c]		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna[c]		
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia[a]		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu	cukrzyca[b], hiperglikemia, polidypsja, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	zatrucie wodne[c], hipoglikemia, hiperinsulinemia[c], zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	cukrzycowa kwasica ketonowa	

Zaburzenia psychiczne	bezsenność[d]	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk	mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	katatonia, somnambulizm, zaburzenia odżywiania związane ze snem, przytępiony afekt, anorgazmia		
Zaburzenia układu nerwowego	sedacja/senność, parkinsonizm[d], ból głowy	akatyzja[d], dystonia [d], zawroty głowy, dyskineza [d], drżenie	dyskineza późna, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, napady drgawkowe[d], omdlenie, nadpobudliwość psychomotoryczna, zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, zawroty głowy zależne od postawy ciała, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, śpiączka cukrzycowa, kiwanie głową		
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	światłowstręt, suche oko, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	jaskra, zaburzenia ruchu gałek ocznych, rotacyjne ruchy gałek ocznych, owrzodzenia brzegów powiek, zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny)[c]		
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, 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 zaczerwienienia	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, rzężenia, sapanie, dysfonia, zaburzenia oddechowe	zespół bezdechu śródsennego, 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	ileus	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, hiperkeratoza, wyprysk, sucha skóra, odbarwienie skóry, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, zaburzenia skóry, uszkodzenie skóry	polekowe wykwity skórne, łupież	obrzęk naczynioruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczna nekroliza 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, zesztywnienie 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 odstawienia[c]		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania[d], ginekomastia, mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi, wydzielina z pochwy	priapizm[c], opóźnione miesiączkowanie, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi		

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk[d], gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie (astenia), zmęczenie, ból	obrzęk twarzy, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, dziwne samopoczucie, dyskomfort	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała, ochłodzenie obwodowych części ciała, zespół odstawienia leku, stwardnienie[c],		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczka		
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 produktu leczniczego Rispolept, lecz stwierdzano 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 gładzizny czoła, parkinsonowskie drżenie spoczynkowe), **akatyzją** (akatyzja, niepokój ruchowy, hiperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, **dyskinezą** (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoza, atetoza 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, pleurototonus, skurcz języka oraz szczękościsk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. **Bezsenność** obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną. **Napady drgawkowe** obejmują: uogólniony napad toniczno-kloniczny. **Zaburzenia miesiączkowania** obejmują: nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie. **Obrzęk** obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty.

<u>Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania postaci farmaceutycznych paliperydonu</u>

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

Zaburzenia serca
Zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej.

Oddziaływania związane z grupą leków

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych, pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo, określano stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią otrzymujących produkt leczniczy Rispolept i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o ≥ 7% masy początkowej. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnego zwiększenia liczby przypadków zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej Rispolept (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 ≥ 7% w momencie zakończenia badania był porównywalny dla grup otrzymujących produkt leczniczy Rispolept (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.

<u>Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych</u>

Działania niepożądane produktu leczniczego, które obserwowane są 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 ≥ 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 ≥5% i co najmniej dwa razy częściej niż w badaniach klinicznych u osób dorosłych: senność/uspokojenie, zmęczenie, ból głowy, zwiększone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączkę, drżenie, biegunkę i mimowolne oddawanie moczu.
Nie ma wystarczających badań dotyczących wpływu długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost (patrz punkt 4.4, podpunkt „Dzieci i młodzież”).

<u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u>

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Opisywane objawy przedmiotowe i podmiotowe 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 drgawek. Częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* stwierdzano w związku z jednoczesnym przedawkowaniem produktu leczniczego Rispolept 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 podanie węgla aktywnego ze środkiem przeczyszczającym tylko jeśli od przyjęcia leku upłynęła mniej niż jedna godzina. Należy natychmiast 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 przeciwcholinergiczny. 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.

<u>Mechanizm działania</u>

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT_2 i dopaminergicznych D_2. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa$_1$-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H_1 i receptorami α_2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Chociaż rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D_2, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia

pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia
Skuteczność rysperydonu w krótkotrwałej terapii schizofrenii stwierdzono w czterech badaniach trwających od 4 do 8 tygodni, które obejmowały ponad 2500 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. W 6-tygodniowym, 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 Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej (ang. *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 Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. *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 otrzymujące rysperydon 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 rysperydonu w monoterapii ostrych epizodów manii, związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I, wykazano w trzech podwójnie zaślepionych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych na około 820 pacjentach z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I, w oparciu o kryteria DSM-IV. W badaniach tych wykazano, że rysperydon podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę (dawka początkowa 3 mg w dwóch badaniach i 2 mg w jednym badaniu) był znacząco bardziej skuteczny od placebo w odniesieniu do wcześniej ustalonego punktu końcowego tzn. zmiany w stosunku do wyniku początkowego w Skali Oceny Manii Younga (ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) w 3. tygodniu. Wtórne wyniki skuteczności były ogólnie zgodne z wynikami pierwotnymi. Odsetek pacjentów, u których po 3 tygodniach zanotowano zmniejszenie o ≥ 50% łącznego wyniku YMRS w stosunku do wyniku początkowego, był znacząco większy dla rysperydonu niż dla placebo. Jedno z trzech badań obejmowało grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano w nim 9-tygodniową, podwójnie zaślepioną fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w trakcie badania i była w 12. tygodniu porównywalna dla rysperydonu i haloperydolu.

Skuteczność rysperydonu, podawanego ze środkami stabilizującymi nastrój w leczeniu ostrej manii, wykazano w jednym z 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 osiąganie lepszego wyniku niż podawanie samego litu lub walproinianu, w odniesieniu do określonego wcześniej punktu końcowego, tzn. zmiany całkowitego wyniku w skali YMRS

w 3. tygodniu 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 była indukcja klirensu rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadziło do mniejszych niż terapeutyczne stężeń rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu. Gdy w analizie *post-hoc* wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w skojarzeniu z litem lub 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, odpowiednio, od 0,5 mg do 4 mg na dobę oraz od 0,5 mg do 2 mg na dobę. Stwierdzono statystycznie istotną i klinicznie znaczącą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji i mniej znaczną w leczeniu pobudzenia i psychozy u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (wg pomiarów w Skali Oceny Zaburzeń Zachowania w Chorobie Alzheimera [ang. *Behavioural Pathology In Alzheimer's Disease Rating Scale,* BEHAVE-AD] oraz Skali Oceny Pobudzenia Cohen-Mansfielda [ang. *Cohen-Mansfield Agitation Inventory,* CMAI]). Działanie terapeutyczne rysperydonu było niezależne od wyniku w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (ang. *Mini-Mental State Examination,* MMSE), (a w konsekwencji od zaawansowania otępienia); od uspokajających właściwości rysperydonu; od obecności lub braku psychozy, od typu otępienia – związanego z chorobą Alzheimera, naczyniowego lub mieszanego (patrz także punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Rispolept w postaci roztworu doustnego jest biorównoważny z produktem leczniczym Rispolept w postaci tabletek powlekanych.
Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu, który wykazuje podobną aktywność farmakologiczną jak rysperydon (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 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 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 CYP2D6 do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrysperydon tworzą czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP2D6 szybko przekształcają rysperydon do 9-hydroksyrysperydon, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP2D6 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 pojedynczej i dawek wielokrotnych, są podobne u osób intensywnie i słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6.

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 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. W okresie tygodnia od chwili podania doustnego, 70% dawki jest wydalane z moczem, a 14% z kałem. W moczu rysperydon oraz 9-hydroksyrysperydon stanowią 35-45% dawki. Pozostała część to niewykazujące aktywności metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania rysperydonu wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

Liniowość lub nieliniowość

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

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

Badania farmakokinetyki, dotyczące jednorazowej dawki rysperydonu podanego doustnie, wykazały większe stężenia w osoczu o średnio 43%, dłuższy okres półtrwania o 38% i zmniejszenie o 30% klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku.
U dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, klirens czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił około 48% klirensu u młodych, zdrowych dorosłych osób. U dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, klirens czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił około 31% klirensu u młodych, zdrowych dorosłych osób. Okres półtrwania czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił 16,7 godzin u młodych dorosłych, 24,9 godzin u dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,5 razy dłuższy niż u młodych dorosłych) oraz 28,8 godzin u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,7 razy dłuższy niż u młodych dorosłych). Stężenie rysperydonu w osoczu u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednak średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu 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 analogicznych 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 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, na skutek zablokowania receptora dopaminergicznego D_2 przez rysperydon. Ponadto, badania na kulturach tkankowych sugerują, że rozwój komórek w guzach piersi u ludzi może być stymulowany przez prolaktynę. Rysperydon nie działał teratogennie 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. W badaniach toksykologicznych przeprowadzanych na młodych szczurach, stwierdzano zwiększoną śmiertelność i opóźnienie rozwoju u ich potomstwa. W 40-tygodniowym badaniu wystąpiło opóźnienie dojrzewania płciowego u młodych psów. Na podstawie pola pod krzywą (AUC) nie stwierdzono zaburzenia wzrostu kości długich u psów przy narażeniu 3,6 razy większym od maksymalnej ekspozycji u młodzieży (1,5 mg/dobę), natomiast w przypadku ekspozycji 15 razy większej od maksymalnej ekspozycji u młodzieży, zaobserwowano wpływ na kości długie i dojrzewanie płciowe.

Rysperydon nie wykazywał działania genotoksycznego w wielu testach. W badaniach nad działaniem rakotwórczym rysperydonu podawanego doustnie u szczurów i myszy obserwowano powiększenie gruczolaka przysadki (mysz), gruczolaka endokrynnego trzustki (szczur), gruczolaka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem rysperydonu względem receptora D_2 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

Kwas winowy (E 334)
Kwas benzoesowy (E 210)
Sodu wodorotlenek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rispolept, roztwór doustny, wykazuje niezgodność z większością rodzajów herbat, w tym z czarną herbatą.

6.3 Okres ważności

EMEA/H/C/xxxx/WS/1877 (DE/H/2184/002-012, 016/WS/1877) opinia CHMP z dnia 09.04.2021; PLPI z dnia 17.02.2022

3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła z zakrętką z PP/LDPE, z zabezpieczeniem gwarancyjnym oraz zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku. Rispolept, roztwór doustny, jest dostępny w butelkach zawierających 30 ml, 60 ml, 100 ml i 120 ml roztworu. Dołączono pipetkę dozującą.

Pipetka z PS/LDPE dołączona do butelki 30 ml, 60 ml, 100 ml posiada podziałkę w miligramach i mililitrach z minimalną objętością 0,25 ml i maksymalną objętością 3 ml. Na pipetce wydrukowano podziałkę co 0,25 ml (co odpowiada 0,25 mg roztworu doustnego) do objętości 3 ml (co odpowiada 3 mg roztworu doustnego).
Pipetka dołączona do butelki 120 ml posiada podziałkę w miligramach i mililitrach z minimalną objętością 0,25 ml i maksymalną objętością 4 ml. Na pipetce wydrukowano podziałkę co 0,25 ml (co odpowiada 0,25 mg roztworu doustnego) do objętości 4 ml (co odpowiada 4 mg roztworu doustnego).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4238

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 lipca 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

EMEA/H/C/xxxx/WS/1877 (DE/H/2184/002-012, 016/WS/1877) opinia CHMP z dnia 09.04.2021; PLPI z dnia 17.02.2022

09.04.2021