

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risperidon Vipfarm, 1 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki Risperidon Vipfarm 1 mg tabletki powlekane zawiera 117,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Biała, podłużna, tabletki powlekana o wymiarach 11 x 5,5 mm z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm jest wskazany w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm 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 niefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób.

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

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

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

#### *Osoby starsze*

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 Risperidon Vipfarm 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 Risperidon Vipfarm należy podawać raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg. W razie konieczności, dawkę powinno zwiększać się o 1 mg raz na dobę, nie częściej niż co 24 godziny.

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

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

##### *Osoby starsze*

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 starszych.

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.

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

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

Nie należy stosować produktu leczniczego Risperidon Vipfarm dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego. Pacjentów należy poddawać regularnej i częstej ocenie rozważając potrzebę kontynuacji leczenia.

#### Zaburzenia zachowania

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

U osób o masie ciała 50 kg lub powyżej, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg raz na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów rysperydon jest skuteczny w dawce 0,5 mg raz na dobę, natomiast u innych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania leku w dawce 1,5 mg raz na dobę.

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

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

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

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

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

#### Sposób podania

Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm 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 przeciwpyschotycznych 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 przeciwpyschotycznych na rysperydon*

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Osoby starsze z otępieniem

##### *Zwiększona umieralność u osób starszych z otępieniem*

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u osób starszych z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach rysperydonu kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, częstość zgonów wynosiła 4,0% wśród pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. 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 dotyczą zwiększonej umieralności w badaniach obserwacyjnych mogą być przypisywane lekom przeciwpsychotycznym, w odniesieniu do niektórych cech pacjentów.

##### *Jednoczesne stosowanie furosemidu*

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

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

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

W randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono około trzykrotne zwiększenie częstości ryzyka 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. Produkt leczniczy Risperidon Vipharm należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego niż u pacjentów z otępieniem typu

alzheimerowskiego. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż otępieniem typu alzheimerowskiego nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania produktu leczniczego Risperidon Vipharm u osób starszych z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka udaru mózgu. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak nagle osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz problemy z mową lub z widzeniem. Bezwzględnie należy wtedy rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

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

Pacjentów należy poddawać regularnej ocenie z rozważeniem potrzeby kontynuacji leczenia.

#### Niedociśnienie ortostatyczne

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

Donoszono o przypadkach leukopenii, neutropenii i agranulocytozy związanych z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu. Po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu, bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów) donoszono o przypadkach agranulocytozy.

W czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia należy monitorować pacjentów z klinicznie istotnym niskim poziomem białych krwinek (WBC) lub wynikających z leczenia leukopenii/neutropenii w wywiadzie i należy rozważyć odstawienie rysperydonu w momencie wystąpienia klinicznie istotnego spadku WBC w nieobecności innych czynników chorobotwórczych.

Pacjentów z klinicznie istotną neutropenią należy dokładnie monitorować pod kątem gorączki lub innych objawów lub oznak zakażenia i szybko poddawać leczeniu, jeśli wystąpią takie objawy lub oznaki. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych <1 x 10<sup>9</sup>/l), należy przerwać podawanie rysperydonu i do czasu wyzdrowienia monitorować poziom WBC.

#### Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

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

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Donoszono o występowaniu - podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Ponadto, może wystąpić mioglobulinuria (rabdomioliza) i

ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Risperidon Vipharm.

#### Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Risperidon Vipharm, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Risperidon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U pacjentów obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; ci pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Objawy zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne mogą obejmować: splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

#### Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia rysperydonem, stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniej 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 Risperidon Vipharm, 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 Risperidon Vipharm stwierdzano przypadki znacznego zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

#### Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. Pomimo, że nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku. Produkt leczniczy Risperidon Vipharm 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 inne leki przeciwpsychotyczne, 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 przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT.

#### Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Risperidon Vipharm 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 Risperidon Vipharm może wystąpić priapizm.

#### Regulacja temperatury ciała

Lekiem przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności

w przypadku przepisywania produktu leczniczego Risperidon Vipfarm pacjentom, u których mogą wystąpić czynniki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

#### Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z udziałem rysperydonu zaobserwowano działanie przeciwwymiotne. Działanie to, jeśli występuje u ludzi, 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 niewydolnością nerek mają mniejszą zdolność do eliminowania aktywnej frakcji przeciwocholinergicznym niż dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby następuje wzrost stężenia w osoczu wolnej frakcji rysperydonu (patrz punkt 4.2).

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

#### Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

W czasie operacji zaćmy u pacjentów przyjmujących leki z grupy  $\alpha_{1a}$ -antagonistów, w tym rysperydon, obserwowano występowanie śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (*ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS*) (patrz punkt 4.8).

IFIS może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań ocznych w trakcie i po operacji. Należy poinformować chirurga okulistycznego przed operacją, że pacjent obecnie lub w przeszłości stosował leki o antagonistycznym działaniem względem receptora  $\alpha_{1a}$ -adrenergicznego. Potencjalne korzyści zaprzestania stosowania terapii blokerami receptorów  $\alpha_{1a}$ -adrenergicznych przed operacją zaćmy nie zostały ustalone i należy rozważyć ryzyko zaprzestania terapii przeciwocholinergicznym.

#### Dzieci i młodzież

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

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

Podawanie rysperydonu wiązało się z umiarkowanym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zaleca się pomiar wyjściowej masy ciała przed rozpoczęciem leczenia i regularne jej monitorowanie. Zmiany wzrostu stwierdzone w długotrwałych, otwartych badaniach rozszerzonych mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Wpływ długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany.

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

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

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

#### Substancje pomocnicze

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

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, takie jak leki przeciwaritmiczne (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.

#### *Możliwość wpływu produktu leczniczego Risperidon Vipharm na inne leki*

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

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

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

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

#### *Możliwość wpływu innych leków na produkt leczniczy Risperidon Vipharm*

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

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

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

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

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre leki beta-adrenolityczne mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale nie jego czynnej frakcji



przeciwpyschotycznej. Amitryptylina nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu ani na czynną frakcję przeciwpyschotyczną. Cymetydyna i ranitydyna zwiększają dostępność biologiczną rysperydonu, ale jedynie w minimalnym stopniu wpływają na czynną frakcję przeciwpyschotyczną. Erytromycyna inhibitor CYP 3A4 nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani jego czynnej frakcji przeciwpyschotycznej.

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

Zwiększona umieralność u osób starszych z otępieniem stosujących równocześnie furosemid – patrz punkt 4.4.

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

### **Dzieci i młodzież**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **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 matek zażywających leki przeciwpyschotyczne (w tym rysperydon) w trzecim trymestrze ciąży, narażone są na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych obejmujących objawy pozapiramidowe i/lub odstawiennicze, które po porodzie mogą się różnić nasileniem i czasem trwania. Istnieją doniesienia o występowaniu pobudzenia, nadciśnienia, niedociśnienia, drżenia, senności, zaburzeń oddychania i trudności z przyjmowaniem pokarmu. W związku z tym należy monitorować stan noworodka. Produktu leczniczego Risperidon Vipfarm 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-hydroksyrysperrydonu do mleka. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrysperrydon także przenikają w małych ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Brak danych dotyczących działań niepożądanych występujących u niemowląt karmionych piersią. Dlatego należy rozważyć stosunek korzyści z karmienia piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka.

### *Płodność*

Tak jak w przypadku innych leków, które działają antagonistycznie względem receptorów D<sub>2</sub> dopaminy, rysperydon podnosi poziom prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować podwzgórze GnRH, powodując zmniejszenie wydzielania gonadotropiny przysadkowej. To z kolei może hamować funkcje reprodukcyjne zaburzając steroidogenezę gonad zarówno u kobiet jak i mężczyzn.

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano istotnego działania.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ nerwowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom należy doradzać powstrzymanie

się od prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn do czasu poznania ich indywidualnej wrażliwość na lek.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane, które wydają się być zależne od dawki to parkinsonizmu i akatyzja.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu z szacunkowymi częstościami z badań klinicznych risperidonu. Zastosowano następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane				
	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych, zakażenia ucha, grypa	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, zakażenie oczu, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej zakażenia miejscowe, zakażenia wirusowe, zapalenie skóry wywołane przez roztocza	zakażenia	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			neutropenia, obniżenie poziomu białych krwinek, małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie poziomu eozynofików	agranulocytoza <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia endokrynolo-</b>		hiperprolaktynemia <sup>a</sup>		nieprawidłowe wydzielanie	

<b>giczne</b>				hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu	cukrzyca <sup>b</sup> , hiperglikemia, nadmierne pragnienie, zmniejszenie masy ciała, anoreksja, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	zatrucie wodne <sup>c</sup> , hipoglikemia, hyperinsulinemia, wzrost stężenia trójglicerydów we krwi	cukrzyco- wa kwasica ketonowa
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	bezsenna <sup>d</sup>	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, niepokój	mania, stan splątania, obniżenie libido, nerwowość, koszmary senne	stępienie uczuć, brak orgazmu	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	sedacja/ senna <sup>d</sup> , parkinsonizm <sup>d</sup> , ból głowy	akatyzyja <sup>d</sup> , dystonia <sup>d</sup> , zawroty głowy, dyskineza <sup>d</sup> , drżenie	późna dyskineza, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, obniżony poziom świadomości, drgawki <sup>d</sup> , omdlenia, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia równowagi, zaburzenia koordynacji ruchów, ortostatyczne zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, śpiączka cukrzycowa, zaburzenia ruchu	
<b>Zaburzenia oka</b>		niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	światłowstręt, suche oko, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	jaskra, zaburzenia ruchu oka, uciekanie gałek ocznych, strupki na brzegach powiek, zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny) <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		
<b>Zaburzenia serca</b>		tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-	zaburzenia rytmu zatokowego	

			komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, zmiany w EKG, kołatanie serca		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		nadciśnienie	niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, nagłe zaczernienie twarzy	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa	zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, rzężenia, świszczący oddech, dysfonia, zaburzenia oddychania	zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		ból brzucha, dolegliwości brzucha, wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba	nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia połykania, wzdęcia	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, zapalenie czerwieni wargowej	niedro- żność
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, nadmierne rogowacenie, egzema, suchość skóry, przebarwienia skóry, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, zaburzenia skóry, zmiany skórne	łupież, rumień	obrzęk naczynio- ruchowy
<b>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Skurcze mięśni, ból pochodzenia mięśniowo- kostnego, ból pleców, ból stawów	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi	rabdomioliza	
<b>Zaburzenia nerek i dróg</b>		mimowolne oddawanie moczu	częstomocz, zatrzymanie		

<b>moczowych</b>			moczu, bolesne oddawanie moczu,		
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>				zespół odstawienny u noworodka <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			zaburzenia erekcji zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia, mlekotok, zaburzenia czynności seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi, upławy z pochwy	priapizm <sup>c</sup> , opóźnienie miesiączki, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		obrzęk <sup>d</sup> , gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, zmęczenie, bóle	obrzęk twarzy, dreszcze, wzrost temperatury ciała, zaburzenia chodu, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, osłabienie, złe samopoczucie, dyskomfort	hipotermia, spadek temperatury ciała, uczucie zimna w kończynach, zespół odstawienny, znieczulica <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność gammaglutamylotransferaz, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	żółtaczka	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		upadki	bó po zabiegu		

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

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

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

<sup>d</sup> Zespół pozapiramidowy może się objawiać: **parkinsonizmem** (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykinezja, hipokinezja, maskowaty wyraz twarzy, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła, drzenie

spoczynkowe w chorobie parkinsona), **akatyzią** (akatyzią, niepokój ruchowy, hiperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, **dyskinezą** (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. **Dystonia** obejmuje tu: dystonię, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękocisk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. **Bezsenność** obejmuje: początkową bezsenność, środkową bezsenność; **Drgawki** obejmują: drgawki typu grand mal; **Zaburzenia mięsiączkowania** obejmuje: mięsiączki nieregularne, skąpe mięsiączkowanie; **Obrzęk** obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty.

#### Działania niepożądane raportowane po stosowaniu preparatów zawierających paliperidon

Paliperidon jest aktywnym metabolitem risperidonu, dlatego ich profile działań niepożądanych (zarówno dotyczących preparatów doustnych jak i iniekcji) są ze sobą związane. Oprócz powyższych działań niepożądanych, zgłaszano następujące działania niepożądane podczas stosowania produktów paliperidonu i można oczekiwać, że mogą one wystąpić po zastosowaniu produktu Risperidon Vipharm.

Zaburzenia serca: Hipotonia ortostatyczna zespół tachykardia

#### *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*.

#### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatorowości płucnej i przypadki zakrzepicy żył głębokich, po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (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 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, poziom występowania zwiększenia masy ciała  $\geq 7\%$  w momencie zakończenia badania był porównywalny dla grup otrzymujących rysperydon (2,5%) oraz grup otrzymujących placebo (2,4%) i był nieznacznie większy w aktywnej grupie kontrolnej (3,5%).

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

#### Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych

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

#### *Osoby starsze z otępieniem*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Ogólnie, oczekuje się, że rodzaje działań niepożądanych u dzieci będą podobne do tych obserwowanych u dorosłych.

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

Nie przeprowadzono odpowiednich badań wpływu długoterminowego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4 podpunkt „Dzieci i młodzież”).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

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

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

### *Leczenie*

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

Nie ma swoistego antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów

pozapiramidowych należy zastosować lek antycholinergiczny. Należy dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpsychotyczne  
Kod ATC: N05A X08

#### Mechanizm działania

Risperydony jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznych D<sub>2</sub>. Risperydony wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H<sub>1</sub> i receptorami  $\alpha$ -2-adrenergicznymi. Risperydony nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że risperydony jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

#### Działania farmakodynamiczne

##### **Skuteczność kliniczna**

##### *Schizofrenia*

Skuteczność risperydony 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 risperydony 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 risperydony (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 risperydony (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 risperydony na dobę. W 4-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym porównania dawek, przeprowadzonym z zastosowaniem dwóch stałych dawek risperydony (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 risperydony lub haloperydolu i przez 1 do 2 lat prowadzono obserwacje czy nie występują nawroty choroby. U pacjentów przyjmujących risperydony stwierdzono znacząco dłuższy okres do wystąpienia nawrotu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi haloperydolu.

##### *Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego*

Skuteczność risperydony 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 risperydony podawany w dawce od 1



mg do 6 mg na dobę (dawka początkowa 3 mg w dwóch badaniach i 2 mg w jednym badaniu) był znacząco bardziej skuteczny od placebo w odniesieniu do wcześniej ustalonego punktu końcowego, tzn. zmiany w stosunku do wyniku początkowego w skali Young Mania Rating Scale (YMRS) w tygodniu 3. Wtórne wyniki skuteczności były ogólnie zgodne z wynikami pierwotnymi. Odsetek pacjentów, u których po 3 tygodniach zanotowano zmniejszenie o  $\geq 50\%$  łącznego wyniku YMRS w stosunku do wyniku początkowego był znacząco większy dla rysperydonu niż dla placebo. Jedno z trzech badań obejmowało grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano w nim 9-tygodniową, podwójnie zaślepioną fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w trakcie badania i 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 stężenia rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w skojarzeniu z litem i walproinianem zapewniał większe obniżenie wyniku w skali YMRS, w porównaniu z działaniem samego litu lub walproinianu.

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

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

## **Dzieci i młodzież**

#### *Zaburzenia zachowania*

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Risperydony jest metabolizowany do 9-hydroksyrisperydony, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości risperydony (patrz *Metabolizm i wydalanie*).

### *Wchłanianie*

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

### *Dystrybucja*

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

### *Metabolizm i wydalanie*

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

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

### *Liniowość lub nieliniowość*

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

### *Osoby starsze, osoby z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek*

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

### *Dzieci i młodzież*

U dzieci, właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-hydroksyrysperrydonu oraz czynnej frakcji przeciwpyschotycznej 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 przeciwpyschotycznej.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach dotyczących (pod)przewlekłej toksyczności, przeprowadzonych na niedojrzałych płciowo szczurach i psach, zaobserwowano zależne od dawki działanie na gruczoły piersiowe i układ rozrodczy u samców i samic. Działania te wynikały ze zwiększonych stężeń prolaktyny w surowicy krwi, na skutek zablokowania receptora dopaminergicznego D<sub>2</sub> przez 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 toksyczności u młodych szczurów, obserwowano zwiększoną śmiertelność młodych i opóźnienie w rozwoju fizycznym. W 40-tygodniowym badaniu u młodych psów, obserwowano opóźnione dojrzewanie płciowe. W oparciu o AUC, u psów otrzymujących 3,6-krotnie większą dawkę od maksymalnej ludzkiej ekspozycji u młodzieży (1,5 mg/dobę) nie obserwowano wpływu na wzrost kości długich, podczas gdy wpływ na wzrost kości długich i dojrzewanie płciowe obserwowano dla dawki 15-krotnie większej od maksymalnej ludzkiej ekspozycji u młodzieży.

Rysperydon nie wykazywał działania genotoksycznego w szeregu testów. W badaniach nad działaniem rakotwórczym rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano powiększenie gruczolaka przysadki (mysz), gruczolaka trzustki (szczur), gruczolaka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem rysperydonu względem receptora D<sub>2</sub> i hiperprolaktynemią. Znaczenie tych obserwacji dotyczących gryzoni dla ryzyka stosowania leku u ludzi jest nieznane. Modele zwierzęce *in vitro* i *in vivo* wykazały, że duże dawki rysperydonu mogą powodować wydłużenie odstępu QT, teoretycznie zwiększającego u pacjentów ryzyko częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, sodu laurylosiarczan, celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

#### Otoczka tabletki

Opadry White 02H28525, hypromeloza 5cP, tytanu dwutlenek (E171), glikol propylenowy, talk.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium

Opakowania:

6, 20, 50, 60 lub 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

### **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12756

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

5. 4.2007

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

29.10.2014