Ryspolit *(Rysperidonum)*. **Skład i postać:** Roztwór doustny. Każdy ml roztworu doustnego zawiera 1 mg rysperydonu oraz substancję pomocniczą o znanym działaniu: 1,5 mg kwasu benzoesowego (E 210). Roztwór doustny jest przezroczysty i bezbarwny. Tabletki powlekane. Każda tabletka powlekana zawiera odpowiednio 1, 2, 3 lub 4 mg rysperydonu oraz substancję pomocniczą o znanym działaniu: laktozę bezwodną. **Wskazania:** Produkt leczniczy Ryspolit jest wskazany w leczeniu schizofrenii. Produkt leczniczy Ryspolit jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Produkt leczniczy Ryspolit jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera 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 Ryspolit 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. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Schizofrenia. Dorośli. Produkt leczniczy Ryspolit może być podawany raz lub dwa razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg rysperydonu na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmieniona albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. Przeciętna, optymalna dawka terapeutyczna wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności niż mniejsze dawki, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości występowania objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie zaleca się ich stosowania. Pacjenci w podeszłym wieku. 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 Ryspolit 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 Ryspolit należy podawać raz na dobę, dawka początkowa to 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 Ryspolit musi być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta. Pacjenci w podeszłym wieku. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność, ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku. Dzieci i młodzież. Produkt leczniczy Ryspolit nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności. Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę. Dawkę początkową można uzyskać dzieląc na połowy tabletkę 0,5 mg. Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tabletki podzielnej, zawierającej 0,5 mg rysperydonu. Zaleca się więc stosowanie tabletek podzielnych zawierających 0,5 mg rysperydonu, innego wytwórcy. 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 Ryspolit dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera. Pacjentów należy poddawać regularnej i częstej ocenie rozważając potrzebę kontynuacji leczenia. Zaburzenia zachowania. Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 18 lat. U pacjentów 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 pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg, zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg raz na dobę. Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tabletki podzielnej zawierającej 0,5 mg rysperydonu. Zaleca się więc stosowanie tabletek podzielnych zawierających 0,5 mg rysperydonu, innego wytwórcy. 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 Ryspolit u dzieci w wieku poniżej 5 lat, ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Zaburzenia czynności nerek i wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek eliminacja czynnej frakcji przeciwpsychotycznej następuje wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu jest zwiększone. Bez względu na rodzaj wskazania terapeutycznego, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, powinno się zmniejszyć o połowę dawkę początkową i kolejne dawki rysperydonu oraz stosować wolniejsze zwiększanie dawek. W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Ryspolit powinien być stosowany z ostrożnością. Sposób podawania. Produkt leczniczy Ryspolit przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu. W przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Po nagłym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych stosowanych w dużych dawkach, bardzo rzadko opisywano objawy wynikające z ich odstawienia, w tym: nudności, wymioty, nadmierne pocenie się i bezsenność. 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 Ryspolit. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię produktem leczniczym Ryspolit, należy rozpocząć od zastąpienia nim następnego planowanego wstrzyknięcia. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** 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 rysperydonu podawanego doustnie, 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 z zastosowaniem rysperydonu kontrolowanych placebo przeprowadzonych głównie w grupach 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 Ryspolit 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 otępieniem w chorobie Alzheimera nie powinni być leczeni rysperydonem. Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania produktu leczniczego Ryspolit u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka udaru mózgu. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak 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. Produkt leczniczy Ryspolit należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera 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 Ryspolit 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. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki. Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza. Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych w tym rysperydonu stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią i (lub) neutropenią w wywiadzie należy monitorować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania rysperydonu 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 x 109/l) należy zaprzestać stosowania rysperydonu i badać liczbę leukocytów, do czasu, gdy wynik będzie prawidłowy. Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe. Działanie leków wykazujących właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów dopaminowych związane jest z występowaniem późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza mięśni języka i (lub) mięśni twarzy. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka wystąpienia późnych dyskinez. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia wszelkimi lekami przeciwpsychotycznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i rysperydon, ponieważ mogą pojawić się objawy pozapiramidowe podczas dostosowywania jednego lub obu leków. Zaleca się stopniowe wycofywanie leczenia pobudzającego. Złośliwy zespół neuroleptyczny. Donoszono o występowaniu - podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Ponadto, może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Ryspolit. Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego. Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Ryspolit, 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 rysperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach, zgłaszano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Kwasica ketonowa była zgłaszana bardzo rzadko, a śpiączka cukrzycowa rzadko. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia

przeciwpsychotycznego. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym rysperydonem, należy obserwować objawy hiperglikemii (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie monitorować czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii. Zwiększenie masy ciała. U pacjentów stosujących rysperydon stwierdzano przypadki znacznego zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała. Hiperprolaktynemia. Hiperprolaktynemia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia rysperydonem. Zaleca się badanie stężenia prolaktyny w osoczu u osób z działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z prolaktyną (np. ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, brak owulacji, zaburzenia płodności, zmniejszone libido, zaburzenia wzwodu i mlekotok). Badania hodowli tkankowych wskazują, że 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 Ryspolit 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 Ryspolit 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 Ryspolit 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 Ryspolit 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 guz mózgu. 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. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej (VTE, ang. Venous thromboembolism). Ze względu na występujące często u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nabyte czynniki ryzyka VTE, przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia rysperydonem należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze. Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. Intraoperative floppy iris syndrome, IFIS). U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa-1a-adrenergiczne, takie jak rysperydon, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki. Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem należy poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu leków o działaniu antagonistycznym na receptory alfa-1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa-1 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 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). Przed rozpoczęciem leczenia zalecany jest pomiar masy ciała a następnie regularne kontrolowanie masy ciała. Zaleca się pomiar masy ciała przed leczeniem i regularne jej monitorowanie w trakcie leczenia. 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 rysperydonu do obrotu wykazały, że osoby w wieku od 8 do 16 lat narażone na działanie rysperydonu były o około 3,0 do 4,8 cm wyższe niż osoby, które stosowały inne leki przeciwpsychotyczne. W badaniu nie określono czy ekspozycja na rysperydon miała jakikolwiek wpływ na ostateczną wysokość osób dorosłych, ani czy skutek ten był następstwem bezpośredniego działania rysperydonu na wzrost kości, czy wpływem samej choroby na wzrost kości, czy też wynikiem lepszej kontroli choroby, co skutkowało by zwiększeniem wzrostu. Podczas leczenia rysperydonem należy regularnie kontrolować występowanie objawów pozapiramidowych oraz innych zaburzeń ruchu. Ostrzeżenia o substancjach pomocniczych. Produkt Ryspolit w postaci roztworu doustnego zawiera 1,5 mg kwasu benzoesowego (E210) w każdym ml. **Działania niepożądane:** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość występowania ≥ 10%) to: parkinsonizm, sedacja/senność, ból głowy oraz bezsenność. Występujące działania niepożądane zależne od dawki obejmowały parkinsonizm i akatyzję. Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu z częstością występowania ustaloną na podstawie badań klinicznych rysperydonu. 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), częstość nieznana (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. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: często - zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zapalenie ucha, grypa; niezbyt często - zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie oka, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, miejscowe zapalenie tkanki łącznej, zakażenie wirusowe, akaroza skórna; rzadko – zakażenia. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niezbyt często - neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek, małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofilów; rzadko – agranulocytoza[c]. Zaburzenia układu immunologicznego: niezbyt często – nadwrażliwość; rzadko - reakcja anafilaktyczna[c]. Zaburzenia endokrynologiczne: często – hiperprolaktynemia[a]; rzadko - nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: często - zwiększenie masy ciała, wzmożone łaknienie, zmniejszone łaknienie; niezbyt często - cukrzyca[b], hiperglikemia, nadmierne pragnienie, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi; rzadko - zatrucie wodne[c], hipoglikemia, hiperinsulinemia[c], zwiększone stężenie trójglicerydów; bardzo rzadko - cukrzycowa kwasica ketonowa. Zaburzenia psychiczne: bardzo często – bezsenność[d]; często - zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk; niezbyt często - mania, stan

splątania, obniżone libido, nerwowość, koszmary senne; rzadko - katatonia, somnambulizm, zaburzenia odżywiania związane ze snem, stępienie uczuć, brak orgazmu. Zaburzenia układu nerwowego: bardzo często - sedacja/senność, parkinsonizm[d], ból głowy; często – akatyzja[d], dystonia[d], zawroty głowy, dyskineza[d], drżenie; niezbyt często - późne dyskinezy, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe[d], omdlenie, nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia równowagi, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje; rzadko - złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo- mózgowe, śpiączka cukrzycowa, kiwanie głową. Zaburzenia oka: często - niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek; niezbyt często - światłowstręt, suche oko, zwiększone łzawienie, przekrwienie oka; rzadko - jaskra, zaburzenia ruchu gałek ocznych, rotacyjne ruchy gałek ocznych, owrzodzenia brzegów powiek, zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny)[c]. Zaburzenia ucha i błędnika: niezbyt często - zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha. Zaburzenia serca: często – tachykardia; niezbyt często - migotanie przedsionków, blok przedsionkowo- komorowy, zaburzenia przewodnictwa, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca; rzadko - arytmia zatokowa. Zaburzenia naczyniowe: często – nadciśnienie; niezbyt często - niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy; rzadko - zatorowość płucna, żylna choroba zakrzepowo- zatorowa. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często - duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa; niezbyt często - zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, rzężenie, świszczący oddech, dysfonia, zaburzenia oddechowe; rzadko - zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja. Zaburzenia żołądka i jelit: często - ból w jamie brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba; niezbyt często - nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu, nieżyt żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia; rzadko - zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, zapalenie czerwieni wargowej; bardzo rzadko - niedrożność jelit (ileus). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często - wysypka, rumień; niezbyt często - pokrzywka, świąd, łysienie, nadmierne rogowacenie skóry, egzema, suchość skóry, odbarwienia skóry, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, zaburzenia skóry, zmiany skórne; rzadko - wysypka polekowa, łupież; bardzo rzadko - obrzęk naczynioruchowy. Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej: często - skurcz mięśni, ból mięśniowo- szkieletowy, ból pleców, ból stawów; niezbyt często - zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi; rzadko – rabdomioliza. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: często - nietrzymanie moczu; niezbyt często - częstomocz, zatrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu. Ciąża, połóg i okres okołoporodowy: rzadko - noworodkowy zespół odstawienny[c]. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: niezbyt często - zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania[d], ginekomastia, mlekotok, zaburzenia czynności seksualnych, ból piersi, dyskomfort w piersiach, upławy z pochwy; rzadko – priapizm[c], opóźnienie miesiączki, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często – obrzęk[d], gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, zmęczenie, ból; niezbyt często - obrzęk twarzy, dreszcze, podwyższona temperatura ciała, zaburzenia chodu, pragnienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, złe samopoczucie, nietypowe samopoczucie, uczucie dyskomfortu; rzadko - hipotermia, obniżona temperatura ciała, uczucie zimna w kończynach, zespół odstawienny, stwardnienie tkanek w miejscu podania[c]. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niezbyt często - zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych; rzadko – żółtaczka. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: często – upadek; niezbyt często - 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 klinicznych kontrolowanych placebo, cukrzyca wystąpiła u 0,18 % pacjentów przyjmujących rysperydon w porównaniu do 0,11% pacjentów otrzymujących placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wynosiła 0,43% u wszystkich osób otrzymujących rysperydon. c) Nie zaobserwowane w badaniach klinicznych ale zaobserwowane 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, hyperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, dyskinezą (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoza, atetoza i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. Dystonia obejmuje tu dystonię, wzmożone 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, szczękościsk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. Bezsenność obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; Napady drgawkowe obejmują: drgawki uogólnione (typu grand mal). Zaburzenia miesiączkowania obejmują: nieregularne miesiączki, skąpe miesiączki; Obrzęk obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia preparatami paliperydonu. Paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu, z tego powodu profile działań niepożądanych tych związków (zarówno w postaciach doustnych jak i pozajelitowych) są wzajemnie odpowiednie. Poza wymienionymi wyżej działaniami niepożądanymi, podczas stosowania preparatów paliperydonu odnotowano następujące działania niepożądane, których można się też spodziewać przy podawaniu rysperydonu. Zaburzenia serca. Tachykardia ortostatyczna. 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 rysperydon i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o ≥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 ≥7% w momencie zakończenia badania był porównywalny dla grup otrzymujących rysperydon (2,5%) oraz grup otrzymujących placebo (2,4%) i był nieznacznie większy w aktywnej grupie kontrolnej (3,5%). W populacji dzieci i młodzieży wykazujących zaburzenia zachowania i inne zachowania destrukcyjne, w badaniach długotrwałych stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach terapii. Oczekiwane zwiększenie masy ciała u zdrowych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi 3 do 5 kg rocznie. W wieku od 12 do 16 lat, u dziewcząt utrzymuje się tempo zwiększania masy ciała wynoszące od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców masa zwiększa się o około 5 kg rocznie. Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych. Niepożądane działania produktu leczniczego obserwowane częściej u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem lub u dzieci, w porównaniu z populacją osób dorosłych, opisano poniżej. Osoby w podeszłym wieku z otępieniem. U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem działaniami niepożądanymi opisywanymi w badaniach

klinicznych były przemijające napady niedokrwienne oraz udary naczyniowe mózgu, występujące odpowiednio z częstością 1,4% i 1,5%. Dodatkowo opisywano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w innych populacjach osób dorosłych i wynoszącą ≥5%: zakażenia dróg moczowych, obrzęk obwodowy, letarg i kaszel. Dzieci i młodzież. Z reguły działania niepożądane występujące u dzieci są podobne do działań niepożądanych obserwowanych 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 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 ma wystarczających badań dotyczących wpływu długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Ryspolit: roztwór, tabletki powlekane 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg odpowiednio nr: 15772, 12029, 12028, 12027 12026 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Ceny urzędowe detaliczne leku Ryspolit: 1 mg x 20 tabl. powl.; 1mg/1ml roztw. doust., but. 100 ml; 1mg/1ml roztw. doust., but. 30 ml; 2 mg x 20 tabl. powl.; 3 mg x 20 tabl. powl.; 4 mg x 20 tabl. powl. wynoszą w PLN odpowiednio: 10,06; 46,28; 14,75; 19,99; 28,91; 38,32. Kwoty dopłaty pacjenta (Schizofrenia) wynoszą w PLN odpowiednio: 4,83; 7,35; 5,31; 6,34; 6,83; 7,82. ChPL: 2019.07.09 – roztwór doustny; ChPL: 2014.08.01 – tabletki.