CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doresol 1, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.
Biała, podłużna tabletka powlekana o wymiarach 11 x 5,5 mm z rowkiem po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Rysperydon jest wskazany w leczeniu:

- schizofrenii; ostrych i przewlekłych psychoz schizofrenicznych i innych zaburzeń psychotycznych, w których dominują objawy pozytywne (takie jak: halucynacje, urojenia, zaburzenia myślenia, wrogość, podejrzliwość) i (lub) objawy negatywne (takie jak: zblednięcie afektu, emocjonalne i społeczne wycofywanie, zubożenie wypowiedzi). Rysperydon łagodzi objawy afektywne (tj. depresja, poczucie winy, niepokój) związane ze schizofrenią.

Rysperydon jest także skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej uzyskanej w kontynuowanym leczeniu pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na początkowe leczenie.

- manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Epizody te charakteryzują się takimi objawami, jak podwyższony, ekspansywny lub drażliwy nastrój, zawyżona samoocena, zmniejszone zapotrzebowanie na sen, przymus mówienia, natłok myśli, zła koncentracja uwagi lub zaburzony osąd, w tym zachowania zakłócające porządek lub agresywne.
- zaburzeń zachowania i innych zachowań destrukcyjnych u dzieci, młodzieży i osób dorosłych z niedorozwojem umysłowym, u których objawy zachowań destrukcyjnych (tj.: agresywność, impulsywność, zachowania prowadzące do samookaleczenia się) są dominujące oraz gdy niefarmakologiczna terapia psychospołeczna nie przynosi pożądanego efektu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Schizofrenia:

<u>Dorośli</u>
Rysperydon może być podawany 1 do 2 razy na dobę.
Zwykła dawka początkowa wynosi 2 mg na dobę. Drugiego dnia dawkę można zwiększyć do 4 mg na dobę. Dawka ta może być utrzymana na tym poziomie lub indywidualnie dostosowywana w zależności od potrzeb. Dla większości pacjentów optymalna dawka to 4 do 6 mg na dobę.
U niektórych pacjentów może być wskazana wolniejsza faza zwiększania dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności niż mniejsze dawki, mogą natomiast wywoływać objawy pozapiramidowe. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania dawek powyżej 16 mg na dobę, z tego względu nie należy ich stosować.

Jeśli konieczne jest działanie sedatywne, jednocześnie z rysperydonem można zastosować benzodiazepinę.

Osoby w podeszłym wieku
Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka ta może być indywidualnie modyfikowana poprzez zwiększanie o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 do 2 mg dwa razy na dobę. W tej grupie pacjentów rysperydon należy podawać z zachowaniem ostrożności do chwili, gdy będą dostępne wyniki dalszych doświadczeń.

Dzieci
Brak wystarczających doświadczeń w leczeniu schizofrenii u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Dorośli
Rysperydon należy podawać w dawce początkowej wynoszącej 2 mg na dobę. Dawkę tę można indywidualnie dostosowywać o nie więcej niż 1 mg na dobę, co 24 godziny. Dla większości pacjentów optymalną dawką podtrzymującą będzie 2 do 6 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku
Zaleca się wolniejsze zwiększanie dawki i mniejszą dawkę podtrzymującą.

Dzieci
Brak jest doświadczeń w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Podobnie jak w przypadku każdego innego typu leczenia objawowego, należy regularnie przeprowadzać ocenę celowości kontynuowania stosowania leku Doresol 1.

Zaburzenia zachowania i zachowania destrukcyjne:

Dorośli (masa ciała > 50 kg)
Zaleca się dawkę początkową 0,5 mg raz na dobę. Dawkę tę można indywidualnie dostosować, zwiększając o 0,5 mg raz na dobę, co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niektórych pacjentów można skutecznie leczyć dawką 0,5 mg raz na dobę, podczas gdy inni mogą wymagać dawki 1,5 mg raz na dobę.

Leczenie powinien prowadzić lekarz ze specjalistycznym doświadczeniem w leczeniu wyżej wymienionej kategorii pacjentów. Leczenia farmakologicznego nie należy stosować samodzielnie, ale połączyć je z właściwymi działaniami społecznymi, edukacyjnymi i terapeutycznymi.

Dzieci i młodzież (masa ciała < 50 kg)
Zaleca się dawkę początkową 0,25 mg raz na dobę. Dawkę tę można indywidualnie dostosować, zwiększając o 0,25 mg raz na dobę, co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę. Niektórych pacjentów można skutecznie leczyć dawką 0,25 mg raz na dobę, podczas gdy inni mogą wymagać dawki 0,75 mg raz na dobę.

Podobnie jak w przypadku każdego innego typu leczenia objawowego, należy regularnie przeprowadzać ocenę celowości kontynuowania stosowania leku Doresol 1.

Leczenie powinien prowadzić specjalista w zakresie psychiatrii dzieci i młodzieży lub pediatrii będący ekspertem w zakresie neuropediatrii lub posiadający specjalistyczne doświadczenie w leczeniu wyżej wymienionej grupy dzieci i młodzieży. Leczenia farmakologicznego nie należy stosować samodzielnie, ale połączyć je z właściwymi działaniami społecznymi, edukacyjnymi i terapeutycznymi.

Brak doświadczeń w leczeniu dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Niewydolność wątroby i nerek:
Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosować indywidualnie, zwiększając o 0,5 mg dwa razy na dobę do 1 lub 2 mg dwa razy na dobę. W tej grupie pacjentów rysperydon należy stosować ostrożnie do chwili, gdy staną się dostępne wyniki dalszych doświadczeń.

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon:
Jeśli jest to wskazane ze względów medycznych, zaleca się stopniowe odstawienie wcześniej stosowanego leku, równocześnie z rozpoczęciem podawania rysperydonu. W przypadku pacjentów przechodzących z neuroleptyków o przedłużonym uwalnianiu na rysperydon, podawanie rysperydonu rozpoczyna się zamiast zastosowania preparatu o przedłużonym uwalnianiu w chwili kolejnego wstrzyknięcia o przedłużonym uwalnianiu. Okresowo należy przeprowadzać ocenę konieczności kontynuowania leczenia przeciw parkinsonizmowi.

4.3. Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem
W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona śmiertelność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.
W badaniach tych, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej śmiertelności w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem lub otrzymujących sam furosemid, jakkolwiek mechanizm interakcji nie jest znany. Podobne skutki nie były związane z równoczesnym stosowaniem rysperydonu i innych diuretyków (głównie tiazydowych diuretyków w małej dawce).
Nie znaleziono dotąd jednoznacznego mechanizmu, który mógłby być przyczyną zgonu. Jednakże, należy zachować szczególną ostrożność oraz rozważyć ryzyko i korzyści związane z jednoczesnym podawaniem rysperydonu i furosemidu lub rysperydonu łącznie z innymi diuretykami, przed podjęciem decyzji o ich zastosowaniu.
Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na śmiertelność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

Zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń mózgowych (ang. Cerebrovascular Adverse Events, CAE)
Rysperydon nie jest zalecany do leczenia behawioralnych objawów otępienia, ponieważ zwiększa się ryzyko CAE (w tym: udaru mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych).
Leczenie ostrych psychoz u pacjentów z otępieniem w wywiadzie powinno być ograniczone do bardzo krótkiego czasu i prowadzone pod kontrolą specjalisty. Dane zebrane podczas randomizowanych badań klinicznych, obejmujących głównie pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) z otępieniem ujawniły, że istnieje około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń dotyczących naczyń mózgowych (w tym udaru mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych) w przypadku podawania rysperydonu w porównaniu z placebo. Niepożądane zdarzenia dotyczące naczyń mózgowych wystąpiły u 3,3% (33/989) pacjentów leczonych rysperydonem i u 1,2% (8/693) pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans (z 95% przedziałem ufności) wyniósł 2,96 (1,33; 7,45).
Lekarzom zaleca się uważne rozważenie ryzyka wystąpienia CAE podczas stosowania rysperydonu (biorąc pod uwagę obserwacje dotyczące pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem wyszczególnione powyżej) zanim rozpocznie się leczenie pacjenta z wywiadem wskazującym na udar mózgu lub przemijające napady niedokrwienne. Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku wystąpienia innych czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu tj. nadciśnienie, cukrzyca, palenie tytoniu, migotanie przedsionków, itp.

Działanie blokujące receptory alfa
W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza podczas początkowego zwiększania dawki. W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy rozważyć zmniejszenie dawki leku.
Rysperydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, włącznie z tymi, w których występuje wydłużenie odstępu QT, lub u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a dawka powinna być zwiększana stopniowo. W badaniach klinicznych podawanie rysperydonu nie wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc, jednak podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zaleca się ostrożność w przypadku zalecania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.
Jeśli wymagana jest dalsza sedacja, powinien być przepisany dodatkowy lek (taki jak benzodiazepina) zamiast zwiększania dawki rysperydonu.

Dyskinezy późne/objawy pozapiramidowe
Leki wykazujące właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów dopaminowych związane były z wywoływaniem dyskinez późnych, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza języka i (lub) mięśni twarzy. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka rozwoju dyskinez późnych. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinez późnych, powinno się rozważyć przerwanie podawania wszystkich leków przeciwpsychotycznych.

Złośliwy zespół neuroleptyczny
Istnieją doniesienia o występowaniu podczas kuracji neuroleptykami złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.
Zalecane jest zmniejszenie o połowę dawki początkowej i kolejnych zwiększanych dawek w przypadku pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.
Rysperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą Parkinsona, ponieważ mogą nasilić się objawy tej choroby.

Hiperglikemia
Podczas leczenia rysperydonem, w bardzo rzadkich przypadkach, stwierdzono wystąpienie hiperglikemii lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy.
U pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej (patrz punkt 4.8.).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). U pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego przed leczeniem i podczas leczenia produktem leczniczym Doresol 1 należy wykryć wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby oraz podjąć postępowanie zapobiegawcze.

Prolaktyna
Z uwagi na antagonistyczne działanie rysperydonu w stosunku do receptorów dopaminergicznych D_2 istnieje prawdopodobieństwo zwiększenia stężenia prolaktyny.
W przypadku guzów zależnych od prolaktyny należy zachować większą ostrożność.

Inne
Wiadomo, że klasyczne leki neuroleptyczne obniżają próg drgawkowy. Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z padaczką.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy uprzedzić pacjenta o możliwości zwiększenia masy ciała.

Po nagłym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych stosowanych w dużych dawkach bardzo rzadko opisywano objawy odstawienne, w tym: nudności, wymioty, nadmierne pocenie się i bezsenność. Ponadto, w takich przypadkach mogą także ponownie wystąpić objawy psychotyczne i ruchy mimowolne (akatyzje, dystonie i dyskinezy). W związku z tym zaleca się stopniowe odstawianie leku.
Należy unikać jednoczesnego leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Pacjenci, u których występuje dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzone wchłanianie glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji
Potencjalne interakcje rysperydonu z innymi lekami nie zostały systematycznie ocenione.
W związku z oddziaływaniem głównie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) rysperydon należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, w tym także z alkoholem.

Rysperydon może wykazywać właściwości antagonistyczne w stosunku do lewodopy i innych agonistów dopaminy.

Karbamazepina zmniejsza stężenie aktywnej frakcji rysperydonu o działaniu przeciwpsychotycznym w osoczu krwi. Podobne efekty można zaobserwować podczas stosowania innych produktów leczniczych indukujących enzymy wątrobowe.
W przypadku rozpoczęcia stosowania karbamazepiny lub innych leków indukujących enzymy wątrobowe, dawkę rysperydonu należy ponownie ocenić i w razie potrzeby zwiększyć.
W przypadku przerwania leczenia tymi lekami, dawkę rysperydonu należy ponownie ocenić i jeśli to konieczne, zmniejszyć.

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre beta-adrenolityki mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale nie jego frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym.
Fluksetyna i paroksetyna, inhibitory izoenzymu CYP 2D6, mogą spowodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi oraz w mniejszym stopniu jego frakcji przeciwpsychotycznej. Jeżeli rozpoczyna się lub kończy równoczesne stosowanie fluoksetyny lub paroksetyny z rysperydonem, lekarz powinien ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu.
Na podstawie badań *in vitro* przypuszcza się, że taka sama interakcja może wystąpić pomiędzy rysperydonem i haloperydolem.
Amitryptylina nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu lub frakcję czynną o działaniu przeciwpsychotycznym.
Cymetydyna i ranitydyna zwiększają dostępność biologiczną rysperydonu, ale jedynie w minimalnym stopniu zwiększają biodostępność frakcji czynnej o działaniu przeciwpsychotycznym.
Erytromycyna, inhibitor CYP 3A4, nie zmienia właściwości farmakokinetycznych rysperydonu ani dostępności jego frakcji czynnej o działaniu przeciwpsychotycznym.
Galantamina, inhibitor cholinesterazy nie wykazuje klinicznie istotnego działania na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu ani jego frakcji czynnej o działaniu przeciwpsychotycznym.
Badania donepezylu przeprowadzone u zdrowych ochotników, nie będących w podeszłym wieku, również nie wykazały klinicznie istotnego działania na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu ani jego frakcji czynnej o działaniu przeciwpsychotycznym.
Podczas przyjmowania rysperydonu z innymi lekami silnie wiążącymi się z białkami osocza krwi, nie zachodzi klinicznie znacząca zmiana w odsetkowym wiązaniu się z białkami osocza żadnego z tych leków.
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego leczenia z innymi lekami, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, np. inne neuroleptyki, leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, moksyfloksacyna, erytromycyna, metadon, meflochina, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, lit lub cyzapryd. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania rysperydonu z innymi lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, np. diuretyki tiazydowe (hipokaliemia), ponieważ zwiększają one ryzyko złośliwej arytmii (patrz także punkt 4.4).

Odnośnie zwiększonej śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem otrzymujących równocześnie furosemid patrz punkt 4.4.
Rysperydon nie wywołuje klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne walproinianu.
U pacjentów poddawanych długoterminowej terapii litem i starszej/typowej terapii neuroleptycznej nie stwierdzono znaczących zmian farmakokinetyki litu po zastąpieniu tychże neuroleptyków przez rysperydon.
Nie stwierdzono, by pokarm wpływał na wchłanianie rysperydonu z żołądka.

4.6. Ciąża i laktacja
Podczas eksperymentalnych badań na zwierzętach nie stwierdzono bezpośredniego toksycznego wpływu rysperydonu na reprodukcję, obserwowano jednak pewne pośrednie efekty, związane z wpływem rysperydonu na wydzielanie prolaktyny i wpływem na ośrodkowy układ nerwowy.
W żadnym z badań nie stwierdzono teratogennego wpływu rysperydonu.
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania rysperydonu podczas ciąży u człowieka.
Dlatego też rysperydon należy stosować w trakcie ciąży tylko wtedy, kiedy spodziewane korzyści przewyższają przewidywane ryzyko.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono wydzielanie rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu do mleka. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon są także wydzielane do mleka kobiet karmiących. Dlatego kobiety przyjmujące rysperydon nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu
Rysperydon może wpływać na czynności wymagające czujności. Dlatego pacjentom powinno się doradzać powstrzymanie się od prowadzenia samochodu lub obsługiwania maszyn, do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość na lek.

4.8. Działanie niepożądane
Zaburzenia snu, pobudzenie, niepokój, bóle głowy. Sedację częściej odnotowywano u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów. Na ogół sedacja ma niewielkie nasilenie i jest przejściowa.

Zestawienie poniżej przedstawia działania niepożądane niezależnie od wskazania i ciężkości.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych, wyszczególnionych poniżej jest zdefiniowana według poniższego wzoru:
bardzo częste (≥ 1/10); częste (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100);
rzadkie (≥ 1/10000, < 1/1000); bardzo rzadkie (< 1/10000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Obrzęk. Zanotowano niewielkie zmniejszenie liczby neutrofili i (lub) płytek krwi.
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Zwiększenie masy ciała.
Bardzo rzadkie (< 1/10 000)
Donoszono o hiperglikemii lub zaostrzeniu istniejącej cukrzycy.

<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>
Częste (≥ 1/100, < 1/10)
Zaburzenia snu, pobudzenie, niepokój, bóle głowy. Sedację częściej odnotowywano u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów. Na ogół sedacja ma niewielkie nasilenie i jest przejściowa.

Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Senność, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, dyskinezy późne. Po podaniu większych dawek mogą wystąpić objawy pozapiramidowe.
Ortostatyczne zawroty głowy, złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki.

Zaburzenia oka
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Nieostre widzenie.

Zaburzenia serca
Rzadkie (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Wydłużenie odstępu QT, torsade de pointes, zatrzymanie serca, arytmia komorowa, migotanie komór, częstoskurcz komorowy.

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Niedociśnienie ortostatyczne, odruchowa trachykardia.
Podczas leczenia rysperydonem odnotowano zdarzenia dotyczące naczyń mózgowych, w tym udary mózgu oraz przemijające napady niedokrwienne (patrz punkt 4.4.).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Zaparcia, niestrawność, nudności/wymioty, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Nieżyt nosa, wysypka i inne reakcje alergiczne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Nietrzymanie moczu. Zatrucie wodne z powodu nadmiernego pragnienia lub niedostatecznego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100)
Zależnie od dawki leku, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi, które może doprowadzić do: mlekotoku, ginekomastii, zaburzeń cyklu miesiączkowego, braku miesiączki. Priapizm, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia orgazmu.

Zaburzenia ogólne
Zaburzenia regulacji ciepłoty ciała.
W trakcie terapii rysperydonem odnotowano przypadki nagłej niewyjaśnionej śmierci.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ostrymi stanami manii leczenie rysperydonem powodowało wystąpienie objawów pozapiramidowych u 19,4% badanych.

4.9. Przedawkowanie

Objawy
Ogólnie są to objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikające z potwierdzonego farmakologicznego działania rysperydonu, które zostało nasilone. Obejmują one: senność, sedację, tachykardię, spadek ciśnienia tętniczego i objawy pozapiramidowe. Istnieją doniesienia o przedawkowaniu do 360 mg. Dostępne informacje sugerują szeroki margines bezpieczeństwa. U pacjenta z hipokaliemią, który otrzymał 360 mg leku, stwierdzono wydłużenie odstępu QT. W trakcie przedawkowania obserwowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT. W przypadkach ostrego przedawkowania należy uwzględnić możliwość oddziaływania większej liczby leków.

Leczenie
Objawowe. Ustalić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenowanie i wentylację. Należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeśli pacjent jest nieprzytomny) i podanie węgla aktywowanego ze środkiem przeczyszczającym. Należy bezzwłocznie rozpocząć monitorowanie układu sercowo-naczyniowego, obejmujące ciągłą kontrolę elektrokardiograficzną w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca.
Nie istnieje swoiste antidotum na rysperydon. Z tego względu należy zastosować odpowiednie środki wspomagające. Niedociśnienie i zapaść naczyniową lub sercową należy leczyć przy użyciu odpowiednich środków, takich jak płyny dożylne i (lub) sympatykomimetyki. Ścisłą obserwację lekarską i monitorowanie należy prowadzić do chwili powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne
Kod ATC: **N 05 AX 08**

Rysperydon to selektywny antagonista monoaminergiczny o dużym powinowactwie zarówno do receptorów serotonergicznych 5-HT_2, jak i receptorów dopaminergicznych D_2. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa$_1$-adrenergicznymi i z mniejszym powinowactwem, z receptorami H_1-histaminergicznymi i alfa$_2$-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Chociaż rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D_2, uważanym za lek przynoszący poprawę w zakresie pozytywnych objawów schizofrenii, słabiej hamuje czynności ruchowe i wykazuje słabsze działanie kataleptyczne w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami. Zrównoważone antagonistyczne działanie na receptory serotoninowe i dopaminowe w OUN może ograniczyć tendencję do wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i afektywne schizofrenii.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne
Rysperydon jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu krwi w ciągu 1-2 godzin. Spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie rysperydonu z żołądka. Rysperydon jest częściowo metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne działanie farmakologiczne jak rysperydon. Łącznie tworzą aktywną (o działaniu przeciwpsychotycznym) frakcję leku. Inną drogą metabolizmu rysperydonu jest N-dealkilacja.
Po podaniu doustnym pacjentom z psychozą rysperydon jest eliminowany, a okres półtrwania wynosi około 3 godzin, podczas gdy okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrysperydonu wynosi około 24 godzin. Stan stacjonarny 9-hydroksyrysperydonu osiągany jest po 4-5 dniach dawkowania. Stężenia w osoczu krwi są proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Rysperydon jest szybko rozprowadzany w organizmie. Objętość dystrybucji wynosi 1-2 l/kg.
W osoczu krwi rysperydon szybko wiąże się z albuminami i α-1-kwaśną glikoproteiną. Wiązanie białek osocza z rysperydonem wynosi 88%, a z 9-hydroksyrysperydonem – 77%. W ciągu jednego tygodnia po podaniu leku 70% dawki jest wydalane w moczu, a 14% w kale. W moczu 35-45% dawki

wydalane jest w postaci rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu, a pozostałą część stanowią nieaktywne metabolity.
Badanie podania pojedynczej dawki wykazało większe stężenia substancji aktywnej w osoczu i wolniejszą eliminację rysperydonu u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z niewydolnością nerek. Stężenia rysperydonu w osoczu krwi były prawidłowe u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-hydroksyrysperydonu i frakcji czynnej o działaniu przeciwpsychotycznym u dzieci i dorosłych są porównywalne, zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych z udziałem sześciorga autystycznych dzieci (3-7 lat). Średni okres półtrwania dla rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu był o 30-35% krótszy niż u dorosłych pacjentów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie
W badaniach toksyczności subchronicznej, w których lek podawano niedojrzałym płciowo szczurom i psom, stwierdzono zależne od dawki oddziaływanie na narządy płciowe i gruczoły sutkowe u obu płci. Zmiany te wynikały ze zwiększonych stężeń prolaktyny w surowicy krwi, na skutek zablokowania receptora dopaminergicznego D_2 przez rysperydon.

Działanie rakotwórcze: badania przeprowadzono u myszy rasy Albino i szczurów rasy Wistar. Podawane dawki były 2,4; 9,4 i 37,5 razy większe niż maksymalne dawki zalecane u ludzi w przeliczeniu na mg/kg masy ciała. Stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej i endokrynnych gruczolaków trzustki jak również gruczolakoraków gruczołu sutkowego.
Leki przeciwpsychotyczne na ogół zwiększają stężenie prolaktyny u gryzoni; zwiększenie to utrzymuje się w trakcie długotrwałej terapii. Nie oznaczano stężenia prolaktyny w surowicy w trakcie badań nad rakotwórczością rysperydonu. Niemniej jednak, w badaniach toksyczności subchronicznej rysperydon zwiększał stężenie prolaktyny w surowicy u myszy i szczurów 5-6 razy bardziej w przypadku podawania tej samej dawki, którą podawano w badaniach działania rakotwórczego.
U gryzoni zaobserwowano częstsze występowanie nowotworów gruczołu sutkowego, przysadki mózgowej oraz komórek wysp trzustkowych po długotrwałym podawaniu innych leków przeciwpsychotycznych, przy czym prolaktynę uznano za czynnik pośredniczący. Niemniej jednak, związek pomiędzy tymi obserwacjami u gryzoni a potencjalnym ryzykiem u człowieka jest nadal nieznany.

Działanie mutagenne: zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* nie uzyskano danych przemawiających za potencjalnym działaniem mutagennym rysperydonu.

Płodność: w trzech badaniach dotyczących funkcji rozrodczych nie wykazano, aby rysperydon zaburzał płodność u szczurów rasy Wistar, które otrzymywały dawkę od 0,1 do 3 razy większą od maksymalnej dawki zalecanej u człowieka w przeliczeniu na mg/m^2. W badaniu toksyczności subchronicznej u psów rasy Beagle, ruchliwość oraz stężenie plemników były zmniejszone po podaniu rysperydonu w dawkach od 0,6 do 10 razy większych od maksymalnej dawki zalecanej u człowieka w przeliczeniu na mg/m^2. Obserwowano również zależne od dawki zmniejszenie się stężenia testosteronu w surowicy. Stężenie testosteronu w surowicy oraz parametry nasienia uległy częściowej poprawie, jednak ich wartości nadal były zmniejszone po zaprzestaniu leczenia. Nie są znane dawki, które nie wywoływały żadnych skutków u szczurów i u psów.

Ciąża: działanie teratogenne oceniano w trzech badaniach Segmentu II u szczurów rasy Wistar i Sprague-Dawley oraz w jednym badaniu Segmentu II przeprowadzonym u królików rasy nowozelandzkiej. Częstość występowania wad rozwojowych po podaniu dawek od 0,4 do 6 razy większych od maksymalnej dawki rysperydonu zalecanej u człowieka w przeliczeniu na mg/m^2 nie była zwiększona w porównaniu z grupą kontrolną. W trzech badaniach nad rozrodczością u szczurów stwierdzono większą częstość zgonów potomstwa w ciągu pierwszych czterech dni laktacji po podaniu dawek od 0,3 do 3 razy większych od maksymalnej dawki zalecanej u człowieka w przeliczeniu na mg/m^2. Nie wiadomo, czy śmiertelność była następstwem bezpośredniego działania na płody lub potomstwo, czy działania na samice. Nie są znane dawki, które nie wywołują zgonów

potomstwa. W innym badaniu Segmentu III, u szczurów otrzymujących dawkę rysperydonu 1,5 razy większą od maksymalnej dawki zalecanej u człowieka w przeliczeniu na mg/m^2 stwierdzono zwiększoną liczbę martwo urodzonych młodych. U szczurzych noworodków obserwowano przenikanie rysperydonu przez łożysko. Nie są dostępne prawidłowo zaplanowane badania z grupą kontrolną przeprowadzone u kobiet w ciąży. Opisywano agenezję ciała modzelowatego u płodu po wewnątrzmacicznej ekspozycji na rysperydon. Niemniej jednak, nie ustalono związku przyczynowego z leczeniem rysperydonem.

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, 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/Al – umieszczone w tekturowym pudełku.
20 tabletek powlekanych (2 blistry po 10 tabletek powlekanych), umieszczonych w tekturowym pudełku wraz z ulotką dla pacjenta.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne „Jelfa” S.A.
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra
Polska

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12602

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

12.01.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO