

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rispolept, 1 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rispolept jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

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

Rispolept jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a 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.

Rispolept jest wskazany w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu nasilonej 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

Schizofrenia

Dorośli

Rispolept może być podawany raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg 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, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek

większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie należy ich stosować.

Pacjenci w wieku podeszłym

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Rispolept 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

Rispolept powinien być podawany raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg. W razie konieczności, dawkę powinno zwiększać się o 1 mg nie częściej niż raz na dobę. Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od skuteczności i tolerancji u każdego pacjenta. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 6 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych.

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

Pacjenci w wieku podeszłym

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Rispolept nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a w stopniu umiarkowanym do ciężkiego

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności, dawka może być 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. Niektórzy pacjenci mogą jednak wymagać stosowania dawek do 1 mg dwa razy na dobę.

Nie należy stosować produktu Rispolept dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a. 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 modyfikowane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów lek 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 produkt leczniczy 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 produktem leczniczym Rispolept powinna być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

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

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

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

Sposób podania

Produkt leczniczy Rispolept przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

W przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Po nagłym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych stosowanych w dużych dawkach bardzo rzadko opisywano objawy wynikające z ich odstawienia, w tym: nudności, wymioty, nadmierne pocenie się i bezsenność (patrz punkt 4.8). Mogą także ponownie wystąpić objawy psychotyczne i ruchy mimowolne (takie jak akatyzie, dystonie i dyskinezy).

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon

Jeśli ma to uzasadnienie medyczne, zaleca się stopniowe wycofywanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Rispolept. Podczas zamiany leków przeciwpsychotycznych w postaci depot, na terapię produktem leczniczym Rispolept, należy rozpocząć ją od zastąpienia nim następnej planowanej iniekcji. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania patrz punkt 6.6

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rysperydon lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Zwiększona umieralność u osób w podeszłym wieku z otępieniem

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach z doustnie podawanym rysperydonem, kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, umieralność wynosiła 4,0% dla pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% dla 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 produktu leczniczego Rispolept, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem 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 śmiertelność 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 było związane z podobnymi obserwacjami.

Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patomechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje. Jednakże, należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz podawaniu rysperydonu z innymi silnymi diuretykami. Zwiększona śmiertelność nie występuje u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na śmiertelność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

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

W randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo przeprowadzanych 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 na grupach głównie starszych osób (wiek >65 lat) z demencją, wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (poważne i nie, łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych produktem leczniczym Rispolept, 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 Rispolept należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

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

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu, a także u wszystkich pacjentów z wywiadem wskazującym na występowanie udarów mózgu lub przemijających napadów niedokrwiennych. 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 zastosowanie wszelkich opcji terapeutycznych, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Risполеpt należy stosować wyłącznie w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer 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 leczenia. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu leku na rynek, w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych. Rispolept należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, odwodnienie, hipowolemia, zaburzenia naczyniowo-mózgowe) i zgodnie z zaleceniami, zwiększać dawkę stopniowo (patrz pkt. 4.2.). W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

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

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas kuracji lekami przeciwpsychotycznymi 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 Rispolept.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

W przypadku przepisywania leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Risperalept, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Risperalept może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne w obu grupach pacjentów; 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

Podczas leczenia produktem leczniczym Risperalept, w bardzo rzadkich przypadkach, stwierdzano wystąpienie hiperglikemii lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych wskazują, że rozwój ludzkich nowotworów piersi może być stymulowany przez prolaktynę. Chociaż nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku.

Risperalept należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynemią lub guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu risperaleptu do obrotu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując risperalept pacjentom z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, bradykardią lub zaburzeniem równowagi elektrolitowej (niedoborem wapnia lub magnezu), ponieważ lek może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii.

Ostrożność należy także zachować w przypadku stosowania risperaleptu jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Risperalept 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 Risperalept 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 przypisywania produktu leczniczego Risperalept pacjentom, u których mogą wystąpić warunki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

Dzieci i młodzież

Przed zalecaniem 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 było związane z umiarkowanym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zmiany wzrostu stwierdzone w długoterminowych, otwartych badaniach rozszerzonych mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Długotrwały wpływ rysperydonu na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany.

Ze względu na możliwość wpływu dłuższej trwającej hiperprolaktynemii na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe dzieci i młodzieży, należy prowadzić regularną ocenę kliniczną stanu endokrynologicznego pacjenta, obejmującą pomiary wzrostu, wagi, dojrzewania płciowego, kontrolę występowania menstruacji, i innych potencjalnych działań związanych z prolaktyną.

Podczas stosowania rysperydonu należy regularnie kontrolować występowanie objawów pozapiramidowych oraz innych zaburzeń ruchu.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Możliwość wpływu produktu leczniczego Rispolept na inne leki

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

Risplept może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie 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.

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

Możliwość wpływu innych leków na produkt leczniczy Rispolept

Karbamazepina zmniejsza stężenie czynnej frakcji przeciwpysychotycznej rysperydonu w osoczu krwi. Podobne działania można zaobserwować podczas stosowania innych produktów indukujących enzym wątrobowy CYP 3A4, takich jak ryfampicina, fenytoina i fenobarbital, jak również glikoproteiny P. W przypadku rozpoczęcia lub przerwania leczenia karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi enzym wątrobowy CYP 3A4/glikoproteinę (P-gp), lekarz powinien ponownie określić dawkowanie produktu leczniczego Rispolept.

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

Verapamil - 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 przeciwpysychotyczną rysperydonu.

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre beta-adrenolityki mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale nie czynnej frakcji przeciwpysychotycznej. Amitryptylina nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu ani na czynną frakcję przeciwpysychotyczną. Cymetydyna i ranitydyna zwiększają dostępność biologiczną rysperydonu, ale jedynie w minimalnym stopniu wpływają na czynną frakcję przeciwpysychotyczną. Erytromycyna inhibitor CYP 3A4 nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani czynnej frakcji przeciwpysychotycznej.

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

Zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem stosujących równocześnie furosemid – patrz punkt 4.4.

Jednoczesne stosowanie doustne produktu leczniczego Rispolept z paliperydonem nie jest zalecane, ponieważ paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i to połączenie może prowadzić do dodatkowej ekspozycji na czynną frakcję psychotyczną.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w ciąży

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w ciąży. Po dopuszczeniu leku do obrotu obserwowano odwracalne objawy pozapiramidowe u noworodków, po zastosowaniu rysperydonu u kobiet w ostatnim trymestrze ciąży. W związku z tym konieczna jest właściwa obserwacja noworodków. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego rysperydonu, lecz stwierdzano innego rodzaju działania toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Rispolept nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności przerwania terapii podczas ciąży, nie należy przerywać leczenia gwałtownie.

Laktacja

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysperydonu

i 9-hydroksyrysperydonu do mleka. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon także przenikają w małych ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Brak danych dotyczących działań niepożądanych występujących u niemowląt karmionych piersią. Dlatego należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Rispolept może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ nerwowy i zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom powinno się doradzać powstrzymanie się od prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (częstość $\geq 10\%$) to: parkinsonizm, ból głowy oraz bezsenność.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Użyte zostały następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zdarzenia niepożądane podano w oparciu o częstotliwość występowania w badaniach klinicznych w kolejności od najczęściej do najrzadziej występujących.

Działania niepożądane leku uporządkowane wg klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania.

Badania diagnostyczne

Często	zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi*, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	wydłużenie odstępu QT w EKG, EKG odbiegający od normy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie ilości białych krwinek, podwyższenie temperatury ciała, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
Rzadko	obniżenie temperatury ciała

Zaburzenia serca

Często	tachykardia
Niezbyt często	blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, kołatania

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często	niedokrwistość, trombocytopenia
Rzadko	granulocytopenia
Nieznana	agranulocytoza

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	parkinsonizm**, ból głowy
Często	akatyzyja**, zawroty głowy, drżenie**, dystonia**, senność, sedacja, letarg, dyskineza**
Niezbyt często	brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, omdlenie, obniżony poziom świadomości, udar mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności, dyzartria, zaburzenia uwagi, nadmierna senność, zawroty głowy po zmianie

Rzadko	pozycji ciała, zaburzenia równowagi, późna dyskineza, zaburzenia mowy, zaburzenia koordynacji, niedoczulica, złośliwy zespół neuroleptyczny, śpiączka cukrzycowa, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, niedokrwienie mózgu, zaburzenia ruchu
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie spojówek, przekrwienie oczu, wydzielina z oczu, opuchnięcie oczu, suche oko, zwiększone łzawienie, światłowstręt
Rzadko	zmniejszona ostrość widzenia, uciekanie gałek ocznych, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	ból ucha, szum uszny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	dusznosc, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie nosa, ból gardła i krtani,
Niezbyt często	świszczący oddech, zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, zaburzenia oddychania, rzęzenie, przekrwienie dróg oddechowych, dysfonia, zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja
Rzadko	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	wymioty, biegunka, zaparcia, nudności, ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, dolegliwości żołądkowe
Niezbyt często	utrudnienie połykania, zapalenie błony śluzowej żołądka, nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu
Rzadko	niedrożność jelit, zapalenie trzustki, opuchnięcie warg, zapalenie czerwieni warg
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	mimowolne oddawanie moczu
Niezbyt często	bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, częstomocz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka, rumień
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, zmiany skórne, zaburzenia skóry, świąd, trądzik, odbarwienia skóry, łysienie, łojotokowe zapalenie skóry, sucha skóra, nadmierne rogowacenie
Rzadko	łupież
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	ból stawów, ból pleców, ból kończyn
Niezbyt często	osłabienie mięśni, ból mięśni, ból szyi, obrzęk stawów, nieprawidłowa postawa, zeszywnienie stawów, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego w klatce piersiowej
Rzadko	rozpad mięśni prążkowanych
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko	nieodpowiednie wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	wzmoczone łaknienie, zmniejszone łaknienie
Niezbyt często	anoreksja, nadmierne pragnienie
Bardzo rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa
Nieznana	zatrucie wodne
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zapalenie płuc, grypa, zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dróg moczowych
Niezbyt często	zapalenie zatok, infekcja wirusowa, infekcja ucha, zapalenie migdałków, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie ucha środkowego, infekcja oka, infekcja miejscowa, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, infekcja dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, grzybica paznokci
Rzadko	przewlekłe zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienia

twarzy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, astenia, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często	obrzęk twarzy, zaburzenia chodu, samopoczucie odbiegające od normy, spowolnienie, choroby grypopodobne, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze
Rzadko	obrzęk uogólniony, hipotermia, zespół odstawienny, uczucie zimna w kończynach

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często	nadwrażliwość
Rzadko	nadwrażliwość na lek
Nieznana	reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko	żółtaczka
--------	-----------

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często	brak miesiączki, zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, upławy z pochwy
Nieznane	priapizm

Zaburzenia psychiczne

Bardzo częste	bezsenna
Częste	niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu
Niezbyt częste	stan splątania, mania, obniżenie libido, apatia, nerwowość, brak energii
Rzadkie	brak orgazmu, stępienie uczuć

*Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, mlekotoku.

**Zespół pozapiramidowy objawia się: parkinsonizmem (zwiększone wydzielanie śliny, zeszywnienie mięśni szkieletowych, parkinsonizm, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykinezja, hipokinezja, wyraz twarzy charakterystyczny dla choroby, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła), akatyzją (akatyzią, niepokój ruchowy, hyperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, dyskinezą (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. Dystonia obejmuje dystonię, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręczy szyi, mimowolne skurcze mięśni, skurcze mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opisthotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus skurcz języka, szczękocisk. Drżenie obejmuje drżenie i spoczynkowe drżenie w chorobie Parkinsona. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe.

Poniżej przedstawiono listę dodatkowych działań niepożądanych związanych z rysperydonem, które zidentyfikowano jako działania niepożądane podczas badań klinicznych dotyczących długotrwałej terapii rysperydonem w postaci iniekcji (Risipolept Consta), lecz które nie zostały określone jako działania niepożądane w badaniach klinicznych nad postacią doustną rysperydonu. W poniższym zestawieniu nie uwzględniono tych działań niepożądanych, które są w sposób szczególny związane ze składem lub sposobem podawania rysperydonu w postaci iniekcji.

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane dla rysperydonu w postaci iniekcji (Risipolept Consta), lecz nie zgłaszane dla doustnej postaci rysperydonu (Risipolept), wg klasyfikacji układów i narządów.

Badania diagnostyczne

Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia serca

Bradykardia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia

Zaburzenia układu nerwowego

Parestezje, drgawki

Zaburzenia oka

Kurcz powiek

Zaburzenia ucha i błędnika

Zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Ból zęba, skurcz języka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Egzema

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból pośladków

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Infekcja dolnych dróg oddechowych, infekcje, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, ropień podskórny

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Upadek

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból

Zaburzenia psychiczne

Depresja

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 w przypadku których występuje wydłużenie odcinka QT są: arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa, tachykardia, nagła śmierć, zatrzymanie akcji serca i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo określano stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią poddawanych terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Rispolept i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ masy początkowej. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnego wzrostu ilości przypadków zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej produkt leczniczy Rispolept (18%), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (9%). Analizując połączone dane z kontrolowanych placebo, trwających 3 tygodnie badań z udziałem dorosłych pacjentów z ostrą manią, poziom występowania wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ w momencie zakończenia badania był porównywalny dla grup otrzymujących produkt leczniczy Rispolept (2,5%) oraz grup otrzymujących placebo (2,4%) i był nieznacznie większy w aktywnej grupie kontrolnej (3,5%).

W populacji dzieci i młodzieży wykazujących zaburzenia zachowania i inne zachowania destrukcyjne, w badaniach długoterminowych stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach terapii. Oczekiwane zwiększenie masy ciała dla normalnych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi 3 do 5 kg rocznie. W wieku od 12 do 16 lat, u dziewcząt utrzymuje się tempo zwiększania

masy ciała wynoszące od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców masa zwiększa się o około 5 kg rocznie.

Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych

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

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem

Przemijające napady niedokrwienne oraz zdarzenia mózgowo-naczyniowe były działaniami niepożądanymi opisywanymi w badaniach klinicznych. Występowały one z odpowiednią częstotliwością 1,4% i 1,5% u starszych osób z demencją. Dodatkowo, opisywano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w innych populacjach osób dorosłych i wynoszącą $\geq 5\%$: infekcje dróg moczowych, obrzęk obwodowy, letarg i kaszel.

Dzieci i młodzież

U dzieci (od 5 do 17 lat) opisywano następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ i przekraczającą dwukrotnie odpowiednią częstość stwierdzaną u osób dorosłych: senność/uspokojenie polekowe, zmęczenie, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, infekcję górnych dróg oddechowych, obrzęk nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączka, drżenie, biegunka i mimowolne oddawanie moczu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Opisywane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania były na ogół nadmiernie nasilonymi wynikami farmakologicznego działania rysperydonu. Należały do nich: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu zanotowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawki. Opisywano występowanie *torsade de pointes* w związku ze skojarzonym przedawkowaniem produktu leczniczego Risperlept 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 odpowiednie natlenienie i wentylację. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka (gdy pacjent jest nieprzytomny, po zaintubowaniu) oraz podanie węgla aktywowanego razem ze środkami przeczyszczającymi jedynie w przypadku, gdy przyjęcie leku nastąpiło mniej niż przed godziną. Natychmiast należy rozpocząć kontrolowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym, w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu.

Nie ma 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 wdrożyć leki antycholinergiczne. Należy dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpsychotyczne

Kod ATC: N05AX08

Mechanizm działania

Risperydony jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznych D₂. Risperydony wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α -2-adrenergicznymi. Risperydony nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że risperydony jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Działania farmakodynamiczne

Schizofrenia

Skuteczność risperydony w krótkoterminowej terapii schizofrenii stwierdzono w czterech badaniach trwających od 4 do 8 tygodni, które obejmowały ponad 2500 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym podawanie rosnących dawek risperydony do 10 mg/dobę, podawanych 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/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/dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono lepsze wyniki w skali PANSS dla grup otrzymujących dawki 4 mg, 8 mg i 16 mg/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/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 ambulatoryjnych 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/dobę risperydony lub haloperydolu i przez 1 do 2 lat prowadzono obserwacje czy nie występują nawroty choroby. U pacjentów otrzymujących risperydony stwierdzono znacząco dłuższy okres do wystąpienia nawrotu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi haloperydolu.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Skuteczność monoterapii ostrych epizodów manii związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I z zastosowaniem risperydony wykazano w trzech podwójnie ślepych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych na około 820 pacjentach z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I, w oparciu o kryteria DSM-IV. W badaniach tych wykazano, że risperydony w dawce od 1 mg do

6 mg/dobę (dawka początkowa 3 mg w dwóch badaniach i 2 mg jednym badaniu) był znacząco bardziej skuteczny od placebo w odniesieniu do wcześniej ustalonego punktu końcowego, tzn. zmiany w stosunku do wyniku początkowego w skali Young Mania Rating Scale (YMRS) w tygodniu 3. Wtórne wyniki skuteczności były ogólnie zgodne z wynikami pierwotnymi. Odsetek pacjentów, u których po 3 tygodniach zanotowano zmniejszenie o $\geq 50\%$ łącznego wyniku YMRS w stosunku do wyniku początkowego był znacząco większy dla rysperydonu niż dla placebo. W jednym z badań stworzono grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano 9-tygodniową, podwójnie ślełą fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w dalszym ciągu 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/dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg/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/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 rysperydonu i klirensu 9-hydroksyrysperydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadzi do mniejszych niż terapeutyczne stężenia rysperydonu i 9-hydroksy-rysperydonu. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w połączeniu 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 ślepych, kontrolowanych placebo, badaniach przeprowadzonych z udziałem 1150 starszych pacjentów z otępieniem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W jednym z badań zastosowano stałe dawki rysperydonu wynoszące 0,5 mg, 1 mg i 2 mg/dobę. W dwóch badaniach z dostosowywaną dawką, podawano dawki rysperydonu w zakresie od 0,5 mg do 4 mg/dobę oraz odpowiednio od 0,5 mg do 2 mg/dobę. Stwierdzono statystycznie istotną i klinicznie znaczącą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji, i mniej znaczną w leczeniu pobudzenia i psychozy u starszych pacjentów z demencją (wg pomiarów w skali *Behavioural Pathology In Alzheimer's Disease Rating Scale [BEGAVE-AD]* i *Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]*).

Działanie terapeutyczne rysperydonu było niezależne od wyniku w skali *Mini-Mental State Examination (MMSE)*, a w konsekwencji od zaawansowania demencji, od uspokajających właściwości rysperydonu, od obecności lub braku psychozy, od typu demencji – związanej z chorobą Alzheimera, naczyniowej lub mieszanej (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia zachowania

Skuteczność rysperydonu w krótkoterminowym leczeniu zachowań destrukcyjnych wykazano w dwóch podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych z udziałem 240 pacjentów w wieku od 5 do 12 lat, z diagnozą zaburzeń zachowania (ang. *disruptive behaviour disorders* - DBD) wg kryteriów DSM-IV oraz graniczną funkcją intelektualną lub łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem zdolności uczenia się/upośledzeniem psychicznym. W tych dwóch badaniach stwierdzono, że rysperydon w dawkach od 0,02 do 0,06 mg/kg mc. /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 *Biotransformacja 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 w jamie ustnej wynosi 70% (CV=25%). Względna dostępność biologiczna risperydony w jamie ustnej 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 jest osiągany u większości pacjentów w ciągu jednego dnia. Stan stacjonarny 9-hydroksyrisperydony jest osiągany w ciągu 4-5 dni dawkowania.

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%.

Biotransformacja i wydalanie

Risperydony jest metabolizowany przez cytochrom P-450 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 zamieniają szybko risperydony na 9-hydroksy-risperydony, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 zamieniają 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 wydalone z moczem, a 14% z kałem. W moczu, risperydony oraz 9-hydroksy-risperydony reprezentuje 35-45% dawki. Pozostała część to nie wykazujące aktywności metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania risperydony wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania 9-hydroksyrisperydony i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

Liniowość

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

Osoby w podeszłym wieku, osoby z niewydolnością wątroby lub nerek

Badania dotyczące jednorazowej dawki wykazały większe stężenia w osoczu o średnio 43%, dłuższy czas 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 rysperydonu w osoczu krwi u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednakże średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu zwiększyło się u tych pacjentów o około 35%.

Dzieci i młodzież

U dzieci, właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-hydroksyrysperydonu oraz czynnej frakcji przeciwpsychotycznej są zbliżone do właściwości farmakokinetycznych u osób dorosłych.

Płeć, rasa, palenie tytoniu

Analiza farmakokinetyki w populacji nie ujawniła istnienia jakiegokolwiek zależności od płci, rasy, czy palenia tytoniu różnicy farmakokinetyki rysperydonu lub aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej po podaniu rysperydonu.

5.3 **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach dotyczących działania toksycznego, przeprowadzonych na niedojrzałych płciowo szczurach i psach, podczas długotrwałego podawania leku, 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 D2 przez rysperydon. W dodatku badania na kulturach tkankowych sugerują, że rozwój komórek w ludzkich guzach piersi może być stymulowany przez prolaktynę. Rysperydon nie miał działania uszkadzającego płód u szczura i królika. W przypadku badań nad rozmnażaniem u szczurów pod wpływem rysperydonu, działania niepożądane dotyczyły zachowań rodziców podczas kojarzenia się w pary oraz masy urodzeniowej i przeżywalności potomstwa. U szczurów ekspozycja na rysperydon w okresie płodowym wiązała się z deficytami funkcji poznawczych u zwierząt dorosłych. Inne środki będące antagonistami dopaminy, podane ciężarnym zwierzętom, negatywnie oddziaływały na uczenie się i rozwój motoryczny potomstwa. Rysperydon nie wykazywał działania genotoksycznego w szeregu testów. W badaniach nad działaniem rakotwórczym rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano wzrost gruczolaka przysadki (mysz), gruczolaka trzustki (szczur), gruczolaka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem względem dopaminy D2 i hiperprolaktynemią. Znaczenie tych obserwacji dotyczących gryzoni dla ryzyka stosowania leku u ludzi jest nieznane. Modele zwierzęce *in vitro* i *in vivo* wykazały, że duże dawki rysperydonu mogą powodować wydłużenie odstępu QT, teoretycznie zwiększającego ryzyko częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Winowy kwas, benzoesowy kwas, sodu wodorotlenek, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Chronić przed zamrożeniem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego o pojemności 30 ml lub 100 ml, zamknięte plastikową nakrętką, zabezpieczającą butelkę przed otwarciem przez dzieci, z pipetą dozującą ze stępioną końcówką, umieszczone w tekturowym pudełku.

Na pipecie dozującej zaznaczona jest podziałka w mililitrach co 0,25 ml aż do 3 ml.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

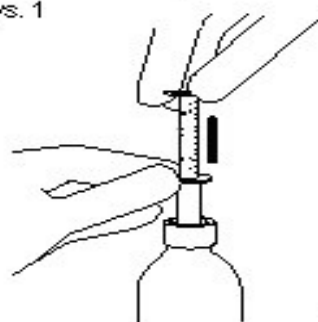
Rys. 1: Butelka ma specjalne plastikowe zamknięcie uniemożliwiające otwarcie pojemnika przez dzieci. Butelkę należy otwierać w następujący sposób:

- przycisnąć zakrętkę ku dołowi i równocześnie odkręcić ją w stronę przeciwną do ruchu wskazówek zegara;
- zdjąć odkręconą zakrętkę.



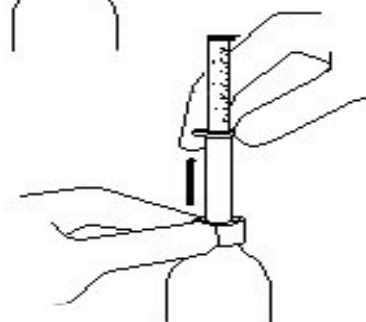
Rys. 1

Rys. 2: Włożyć pipetę do butelki. Trzymając dolny pierścień, podnieść górny pierścień do odpowiedniej wysokości (wymaganej liczby mililitrów lub miligramów).



Rys. 2

Rys. 3: Trzymając za dolny pierścień usunąć pipetę z butelki. Opróżnić pipetę przesuwając górny pierścień w dół. Zawartość pipety zmieszać z płynem, z którym lek będzie podany (może to być sok lub inny napój nie zawierający alkoholu, z wyjątkiem herbaty). Zamknąć butelkę zakrętką. Wyplukać pipetę wodą.



Rys. 3

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4238

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

02.07.1999 r. / 27.09.2004 r. / 10.04.2007 r. / 08.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO