# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Apo-Risperid**, 3 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera jako substancję czynną 3 mg rysperydonu *(Risperidonum)*.
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna. Każda tabletka zawiera 114,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Beżowe, podzielne tabletki powlekane w kształcie kapsułki. Po jednej stronie tabletki napis „APO", a po drugiej napisy „RI" oraz „3" po obu stronach rowka dzielącego. Tabletki można podzielić na połowy.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Apo-Risperid jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Produkt leczniczy Apo-Risperid jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Produkt leczniczy Apo-Risperid jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, nie reagujących na metody niefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób.

Produkt leczniczy Apo-Risperid jest wskazany w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM – IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego. Farmakoterapia powinna stanowić integralną część wszechstronnego programu terapeutycznego, obejmującego działania psychospołeczne i edukacyjne. Zaleca się, aby rysperydon był przepisywany przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii dziecięcej oraz psychiatrii dziecięcej i młodzieżowej lub lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<u>Schizofrenia</u>

*Dorośli*
Produkt leczniczy Apo-Risperid 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 w stosunku do mniejszych dawek, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości występowania 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*
Produkt leczniczy Apo-Risperid 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 Apo-Risperid powinien być podawany raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg.
W razie konieczności, dawkę powinno zwiększać się o 1 mg raz na dobę, nie częściej niż co 24 godziny.
Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od 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 Apo-Risperid 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*
Produkt leczniczy Apo-Risperid 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 alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do ciężkiego

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

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

Zaburzenia zachowania

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

U osób o masie ciała 50 kg lub powyżej, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg raz na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów 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 lek 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 Apo-Risperid u dzieci w wieku poniżej 5 lat, ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rysperydonu w tym wskazaniu u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek eliminacja czynnej frakcji 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 lub wątroby, powinno się zmniejszyć o połowę dawkę początkową i kolejne dawki rysperydonu oraz stosować wolniejsze zwiększanie dawek.

W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Apo-Risperid powinien być stosowany z ostrożnością.

Sposób podania

Produkt leczniczy Apo-Risperid 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 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 Apo-Risperid. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię produktem leczniczym Apo-Risperid, należy rozpocząć od zastąpienia nim następnej planowanej iniekcji. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rysperydon lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

*Śmiertelność ogólna*
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 rysperydonu kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, śmiertelność 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).

*Jednoczesne stosowanie furosemidu*
W badaniach klinicznych rysperydonu, 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 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. 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.

<u>Zdarzenia niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (*ang. Cerebrovascular Adverse Events, CVAE*)</u>

W badaniach kontrolowanych z zastosowaniem placebo przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem stwierdzono zwiększenie częstości (około trzykrotne) występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego, takich jak udar mózgu (w tym przypadki śmiertelne) i przemijające napady niedokrwienne, u pacjentów leczonych rysperydonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (średni wiek 85 lat; przedział: 73-97 lat). Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych na grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat) z demencją, wykazały, że zdarzenia niepożądane dotyczące układu mózgowo-naczyniowego (poważne i nie, 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 Apo-Risperid należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego w porównaniu do pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż otępieniem typu alzheimerowskiego nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania 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. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego, 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 Apo-Risperid należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wspierając metody nie farmakologiczne wykazujące ograniczoną skuteczność lub jej brak oraz gdy istnieje potencjalne ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych.

Pacjentów należy poddawać regularnej ocenie z rozważeniem potrzeby kontynuacji leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy dostosowywania dawki. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu leku do obrotu, w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych. Produkt leczniczy Apo-Risperid należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, odwodnienie, hipowolemia, zaburzenia krążenia mózgowego) 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

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 Apo-Risperid.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Apo-Risperid tabletki powlekane, 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 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

Podczas leczenia rysperydonem, 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. 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 Apo-Risperid 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 rysperydonu do obrotu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując rysperydon pacjentom z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, bradykardią lub zaburzeniem równowagi elektrolitowej (niedoborem potasu lub magnezu), ponieważ lek może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii.
Ostrożność należy także zachować w przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Apo-Risperid 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 Apo-Risperid 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 Apo-Risperid 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.

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 rysperydonem należy wykryć wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby oraz podjąć postępowanie zapobiegawcze.

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 przeciętnym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zmiany wzrostu stwierdzane 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 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 menstruacji i innych potencjalnych działań prolaktynozależnych.

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

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

Substancje pomocnicze

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

## 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 przeciwarytmiczne klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), leki przeciwarytmiczne klasy III (np.: amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: amitryptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (np.: chinina i meflochina), oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), bradykardię lub z lekami hamującymi metabolizm wątrobowy rysperydonu. Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

*Możliwość wpływu produktu leczniczego Apo-Risperid na inne leki*
Rysperydon należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi ośrodkowo - w szczególności produktami zawierającymi alkohol, opioidy, leki przeciwhistaminowe oraz benzodiazepiny - ze względu na zwiększone ryzyko sedacji.

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

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

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

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

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np.: metylofenidatu) z rysperydonem 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 rysperydonu z paliperydonem nie jest zalecane, ponieważ paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i takie skojarzenie 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 okresie ciąży. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano odwracalne objawy pozapiramidowe u noworodków, których matki stosowały rysperydon w ostatnim trymestrze ciąży. W związku z tym należy monitorować noworodki. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego rysperydonu, lecz stwierdzano innego rodzaju działania toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Apo-Risperid nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
W przypadku konieczności przerwania leczenia rysperydonem w okresie ciąży, nie należy przerywać leczenia gwałtownie.

*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 korzyści z karmienia piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Apo-Risperid może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 obsługiwania maszyn do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość na lek.

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (częstość występowania ≥ 10%) to: parkinsonizm, ból głowy oraz bezsenność.

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

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

Działania niepożądane leku wg klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania

| | |
|---|---|
| **Badania diagnostyczne** | |
| Często | zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi[a], zwiększenie masy ciała |
| Niezbyt często | wydłużenie odstępu QT w EKG, EKG odbiegający od normy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby białych krwinek, podwyższenie temperatury ciała, zwiększenie liczby eozynofilów, 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, kołatanie serca |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Niezbyt często | niedokrwistość, trombocytopenia |
| Rzadko | granulocytopenia |
| Nieznana | agranulocytoza |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często | parkinsonizm[b], ból głowy |
| Często | akatyzja[b], zawroty głowy, drżenie[b], dystonia[b], senność, sedacja, letarg, dyskineza[b] |
| Niezbyt często | brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, omdlenie, obniżony poziom świadomości, udar mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, dyzartria, zaburzenia uwagi, nadmierna senność, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, zaburzenia równowagi, późna dyskineza, zaburzenia mowy, zaburzenia koordynacji, niedoczulica |
| Rzadko | 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 | duszność, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani |
| Niezbyt często | świszczący oddech, zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, zaburzenia oddychania, rzężenie, przekrwienie dróg oddechowych, dysfonia |
| Rzadko | zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja |

**Zaburzenia żołądka i jelit**

| | |
|---|---|
| Często | wymioty, biegunka, zaparcia, nudności, ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, dolegliwości żołądkowe |
| Niezbyt często | utrudnione połykanie, 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, zesztywnienie stawów, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego w klatce piersiowej |
| Rzadko | rozpad mięśni prążkowanych |

**Zaburzenia endokrynologiczne**

| | |
|---|---|
| Rzadko | nieodpowiednie wydzielanie hormonu antydiuretycznego |

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

| | |
|---|---|
| Często | wzmożone 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, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych |
| Niezbyt często | zapalenie zatok, zakażenie wirusowe, zakażenie ucha, zapalenie migdałków, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie ucha środkowego, zakażenie oka, zakażenie miejscowe, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, grzybica paznokci |
| Rzadko | przewlekłe zapalenie ucha środkowego |

**Zaburzenia naczyniowe**

| | |
|---|---|
| Niezbyt często | niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy |
| Nieznana | żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zator tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich) |

**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 często | bezsenność |
| Częste | niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu |
| Niezbyt często | stan splątania, mania, obniżenie libido, apatia, nerwowość |
| Rzadko | brak orgazmu, stępienie uczuć |

[a] Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, mlekotoku.
[b] Zespół pozapiramidowy może się objawiać: parkinsonizmem (zwiększone wydzielanie śliny, zesztywnienie mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie sie, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykinezja, hipokinezja, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładzizny czoła), 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, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotnus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurototonus skurcz języka, szczękościsk. Drżenie obejmuje tu drżenie i spoczynkowe drżenie w chorobie Parkinsona. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe.

*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, 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 rysperydonu 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 długoterminowych stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach terapii. Oczekiwane zwiększenie masy ciała u zdrowych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi 3 do 5 kg rocznie. W wieku od 12 do 16 lat, u dziewcząt utrzymuje się tempo zwiększania masy ciała wynoszące od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców masa zwiększa się o około 5 kg rocznie.

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

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. U pacjentów w podeszłym wieku z demencją występowały one 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*
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, obrzęk błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączkę, drżenie, biegunkę 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 odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawki. Opisywano występowanie *torsade de pointes* w związku z jednoczesnym przedawkowaniem rysperydonu i paroksetyny.
W przypadku ostrego przedawkowania, należy zawsze brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami jednocześnie.

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

Nie ma swoistego antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować 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: N05A X 08

Mechanizm działania

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

Działania farmakodynamiczne

*Schizofrenia*
Skuteczność rysperydonu 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, w którym stopniowo zwiększano dawki do 10 mg/dobę (podawane dwa razy na dobę), stwierdzono, że rysperydon 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 rysperydonu (2 mg, 6 mg, 10 mg i 16 mg na dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono, że wszystkie cztery grupy wykazują lepsze wyniki w skali *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* w porównaniu z placebo. W 8-tygodniowym badaniu dotyczącym porównania dawek z zastosowaniem pięciu stałych dawek rysperydonu (1 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg i 16 mg na dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono lepsze wyniki w skali PANSS dla grup otrzymujących dawki 4 mg, 8 mg i 16 mg na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą 1 mg rysperydonu na dobę. W 4-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym porównania dawek, przeprowadzonym z zastosowaniem dwóch stałych dawek rysperydonu (4 mg i 8 mg na dobę, podawanych raz na dobę), obie grupy uzyskały lepsze wyniki w skali PANSS w porównaniu z placebo, łącznie z całkowitym wynikiem PANSS i miarą odpowiedzi (>20% zmniejszenia całkowitego wyniku PANSS). W ramach dłuższego badania, dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie spełniających w większości kryteria DSM-IV dla schizofrenii, i klinicznie stabilnych od co najmniej 4 tygodni w okresie przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, randomizowano do grup otrzymujących 2 mg do 8 mg na dobę rysperydonu lub haloperydolu i przez 1 do 2 lat prowadzono obserwacje czy nie występują nawroty choroby. U pacjentów przyjmujących rysperydon stwierdzono znacząco dłuższy okres do wystąpienia nawrotu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi haloperydol.

*Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych*
Skuteczność monoterapii ostrych epizodów manii związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I z zastosowaniem rysperydonu 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 rysperydon podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na 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 ≥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 ślepą fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w trakcie badania i była w tygodniu 12 porównywalna dla rysperydonu i haloperydolu.
Skuteczność rysperydonu podawanego ze środkami stabilizującymi nastrój, w leczeniu ostrej manii wykazano w dwóch, trwających 3 tygodnie, podwójnie ślepych badaniach, obejmujących około 300 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla zaburzeń dwubiegunowych typu I. W jednym 3-tygodniowym badaniu stwierdzono, że rysperydon w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg na dobę podawaną z litem lub walproinianem, zapewniał osiąganie lepszego wyniku niż podawanie samego litu lub walproinianu, w odniesieniu do określonego wcześniej punktu końcowego, tzn. zmiany całkowitego wyniku w skali YMRS w tygodniu 3 względem wartości początkowej. W drugim, trwającym trzy tygodnie badaniu, rysperydon podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę, z początkową dawką 2 mg/dobę, w skojarzeniu z litem, walproinianem lub karbamazepiną nie okazał się skuteczniejszy niż sam lit, walproinian lub karbamazepina w obniżaniu wyniku w skali YMRS. Możliwym wyjaśnieniem niepowodzenia tego badania jest indukcja klirensu rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadzi do mniejszych niż terapeutyczne stężeń rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w skojarzeniu z litem i walproinianem zapewniał większe obniżenie wyniku w skali YMRS, w porównaniu z działaniem samego litu lub walproinianu.

*Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem*
Skuteczność rysperydonu w leczeniu Behawioralnych i Psychologicznych Objawów Demencji (ang. *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* - BPSD), obejmujących zaburzenia zachowania, takie jak: agresja, pobudzenie, psychoza, nadmierna aktywność i zaburzenia afektywne, wykazano w trzech podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo, badaniach przeprowadzonych z udziałem 1150 pacjentów w

podeszłym wieku z otępieniem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W jednym z badań zastosowano stałe dawki rysperydonu wynoszące 0,5 mg, 1 mg i 2 mg na dobę. W dwóch badaniach z dostosowywaną dawką, podawano rysperydon w dawkach od 0,5 mg do 4 mg na dobę oraz odpowiednio od 0,5 mg do 2 mg na dobę. Stwierdzono statystycznie istotną i klinicznie znaczącą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji, i mniej znaczną w leczeniu pobudzenia i psychozy u pacjentów w podeszłym wieku z 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 Ex amination (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 i (lub) upośledzeniem psychicznym. W tych dwóch badaniach stwierdzono, że rysperydon w dawkach od 0,02 do 0,06 mg/kg mc. na dobę był znacznie skuteczniejszy od placebo w odniesieniu do osiągania 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

Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu (patrz *Biotransformacja i wydalanie*).

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

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

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

Inną ścieżką metaboliczną rysperydonu jest N-dealkilacja. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że rysperydon w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje znacząco metabolizmu leków ulegających przemianom katalizowanym przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5. W okresie tygodnia od chwili podania, 70% dawki jest wydalane z moczem, a 14% z kałem. W moczu, rysperydon oraz

9-hydroksyrysperydon reprezentuje 35-45% dawki. Pozostała część to nieaktywne metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania rysperydonu wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

*Liniowość*
Stężenie rysperydonu 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 okres półtrwania o 38% i zmniejszenie o 30% klirensu aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku. Większe stężenia czynnej frakcji przeciwpsychotycznej i zmniejszenie klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej o około 60% obserwowano u pacjentów z niewydolnością nerek. Stężenie 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 jakiejkolwiek zależnej 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 (pod)przewlekłej toksyczności, przeprowadzonych na niedojrzałych płciowo szczurach i psach, zaobserwowano zależne od dawki działanie na gruczoły piersiowe i układ rozrodczy u samców i samic. Działania te wynikały ze zwiększonych stężeń prolaktyny w surowicy krwi, na skutek zablokowania receptora dopaminergicznego 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 badaniach nad wpływem rysperydonu na rozmnażanie u szczurów, działania niepożądane dotyczyły zachowań rodziców podczas kojarzenia się w pary oraz masy urodzeniowej i przeżywalności potomstwa. U szczurów ekspozycja na rysperydon w okresie płodowym wiązała się z deficytami funkcji poznawczych u zwierząt dorosłych. Inne 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 powiększenie gruczolaka przysadki (mysz), gruczolaka trzustki (szczur), gruczolaka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem rysperydonu 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 u pacjentów ryzyko częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń tabletki:*
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian.

*Otoczka tabletki:*
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172).

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

Tabletki w blistrze: 2 lata.
Tabletki w butelce z HDPE: 2 lata.

**6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tekturowe pudełko zawierające 2, 6 lub 12 blistrów PVC/PVAC/Aluminium po 10 tabletek każdy (odpowiednio 20, 60 lub 120 tabletek).

Biała butelka HDPE (niskociśnieniowy polietylen) z niebieskim wieczkiem PP (polipropylen) zawierająca 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

**Apotex Europe B.V.**
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

14406

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

2008.02.19

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

2010-09-16