

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risperidone BMM Pharma 0,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę preparatu Risperidone BMM Pharma 0,5 mg zawiera 0,5 mg rysperydonu.  
Substancje pomocnicze: zawiera 65,70 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Risperidone BMM Pharma 0,5 mg: brązowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem „0,5” po jednej i „BMRP” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Rysperydon jest wskazany do leczenia schizofrenii.

Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z przewlekłą schizofrenią, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie początkowe.

Leczenie epizodów manii występujących w przebiegu choroby dwubiegunowej. Nie wykazano skuteczności rysperydonu w zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### ***Ostre i przewlekłe leczenie schizofrenii***

*Dorośli i młodzież  $\geq 15$  lat*

Dawkę dobową rysperydonu można przyjmować raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpoczynać od 2 mg rysperydonu na dobę. Drugiego dnia leczenia dawkę można zwiększyć do 4 mg na dobę. Leczenie można kontynuować tą dawką, lub można dostosować ją w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej. U większości pacjentów optymalna dawka dobową rysperydonu wynosi od 4 do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być właściwe wolniejsze zwiększanie dawki i zastosowanie mniejszych dawek podtrzymujących leczenie.

Podczas badań klinicznych wykazano, że stosowanie dawek większych niż 10 mg na dobę nie powoduje zwiększenia działania terapeutycznego i zwiększa ryzyko wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, nie należy zatem podawać takich dawek. Jeśli wymagane jest dodatkowe działanie sedatywne, zamiast zwiększania dawki można jednocześnie zastosować inne leczenie (np. benzodiazepiny).

*Osoby w podeszłym wieku:* zaleca się rozpocząć leczenie od dawki 0,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli zachodzi potrzeba, dawkę można zwiększyć o 0,5 mg dwa razy na dobę, do 1-2 mg dwa razy na dobę. Ponieważ doświadczenia kliniczne u osób w podeszłym wieku są ograniczone, należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu w tej grupie wiekowej.

*Dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat:* Rysperydon nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat ze względu na brak danych klinicznych.

#### ***Leczenie epizodów manii występujących w przebiegu choroby dwubiegunowej***

Rysperydon należy podawać raz na dobę, rozpoczynając od dawki 2 mg. Ta dawka może być zwiększona w zależności od potrzeby o 1 mg na dobę, ale przed kolejnym zwiększeniem dawki należy zachować odstęp wynoszący co najmniej 24 godziny. Optymalna dawka wynosi zazwyczaj od 1 mg do 6 mg na dobę.

Ponieważ pacjenci z chorobą dwubiegunową mają niski próg występowania późnej dyskinezy, należy regularnie oceniać konieczność dalszego leczenia rysperydonem.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma doświadczenia w leczeniu epizodów manii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Zaleca się rozpoczynać leczenie od dawki 0,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli zachodzi potrzeba, dawkę można zwiększyć o 0,5 mg dwa razy na dobę, do 1-2 mg dwa razy na dobę. Ponieważ doświadczenie dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku jest ograniczone należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu w tej grupie wiekowej.

#### Leczenie skojarzone z preparatami stabilizującymi nastrój

Dane dotyczące stosowania rysperydonu wraz z karbamazepiną w leczeniu manii dwubiegunowej są ograniczone. Wykazano, że karbamazepina indukuje metabolizm rysperydonu, powodując zmniejszenie stężenie w osoczu frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu (patrz punkt 4.5). W związku z powyższym, aż do czasu uzyskania dalszego doświadczenia nie zaleca się jednoczesnego podawania rysperydonu i karbamazepiny u pacjentów z manią dwubiegunową. Leczenie skojarzone z litem lub kwasem walproinowym nie wymaga dostosowania dawki rysperydonu.

#### Zamiana innego preparatu przeciwpsychotycznego na rysperydon

Podczas zamiany innego preparatu z grupy neuroleptyków na rysperydon, poprzednie leczenie należy wycofywać stopniowo. Jeśli zamiana dotyczy preparatu w postaci iniekcji o przedłużonym uwalnianiu (depot), leczenie rysperydonem należy rozpoczynać tego dnia, w którym planowana jest kolejna iniekcja.

Należy regularnie oceniać potrzebę dalszego leczenia objawów pozapiramidowych (preparaty stosowane w chorobie Parkinsona).

*Niewydolność wątroby i nerek:* pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mają mniejszą zdolność eliminacji czynnej frakcji przeciwpsychotycznej, niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek.

W związku z powyższym, u pacjentów ze wskazaniami podanymi powyżej zalecana dawka początkowa i kolejne dawki powinny być zmniejszone o połowę, a zwiększanie dawki powinno być wolniejsze. Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenia kliniczne u tych grup pacjentów są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Tabletki powlekane powinny być przyjmowane z dostateczną ilością płynów (np. szklanka wody), z jedzeniem lub na czczo.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa, rysperydon może powodować niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza na początku zwiększania dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania

rysperydonu u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, dawkę należy zwiększać z ostrożnością (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Podczas stosowania produktów leczniczych hamujących receptor dopaminergiczny może wystąpić późna dyskineza. Typowe objawy późnej dyskinezy to autonomiczne, rytmiczne ruchy mięśni języka i twarzy oraz mięśni wokół ust. Wykazano, że występowanie objawów pozapiramidowych zwiększa skłonność do występowania późnej dyskinezy. Jeśli wystąpią objawy późnej dyskinezy, należy rozważyć przerwanie leczenia przeciwpsychotycznego.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych może wystąpić złośliwy zespół neuroleptyczny, charakteryzujący się głównie występowaniem hipertermii, tachypnoe, poceniem się, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości, leukocytozą i zwiększeniem stężenia fosfokinazy kreatynowej w surowicy.

Wystąpienie rhabdomyolizy i dodatkowo niewydolności nerek, w większości przypadków zagraża życiu. Jeżeli wystąpi złośliwy zespół neuroleptyczny leczenie przeciwpsychotyczne powinno być przerwane.

Paradoksalnie, leki przeciwpsychotyczne mogą nasilać takie objawy, jak podniecenie, pobudzenie i agresywność. Jeśli objawy te wystąpią, tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, może być konieczne zmniejszenie dawki rysperydonu lub przerwanie leczenia.

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania preparatu u osób w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek są podane w punkcie 4.2.

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania rysperydonu pacjentom cierpiącym na otępienie z ciałkami Lewy'ego lub chorobę Parkinsona. Teoretycznie, rysperydon może powodować pogorszenie objawów tych chorób. Może występować również zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Wiadomo, że tzw. klasyczne neuroleptyki mogą obniżać próg drgawkowy. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów chorych na padaczkę.

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występuje nabyte ryzyko VTE, w związku z tym przed i podczas leczenia produktem leczniczym Risperidon BMM Pharma należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i zastosować leczenie zapobiegawcze.

*Osoby w podeszłym wieku z otępieniem:*

#### Ogólne ryzyko umieralności

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą placebo. W grupie otrzymującej rysperydon umieralność wyniosła 4,0% , w porównaniu z 3,1% w grupie otrzymującej placebo. Średni wiek (zakres) zmarłych pacjentów wyniósł 86 (67-100) lat.

#### Zdarzenia krążenia mózgowego

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, porównywano pacjentów leczonych rysperydonem i pacjentów otrzymujących placebo. Średni wiek pacjentów w tych grupach wyniósł 85 lat, w zakresie od 73 do 97 lat. U pacjentów leczonych rysperydonem, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, obserwowano znacznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych. Typowymi zdarzeniami niepożądanymi były incydenty naczyniowo-mózgowe (w tym zgony) i przejściowe napady niedokrwienne. Dane zgromadzone podczas sześciu badań klinicznych kontrolowanych placebo, głównie u pacjentów z demencją (wiek powyżej 65 lat), wykazały że zdarzenia dotyczące naczyń mózgowych (ciężkie i pozostałe razem) występowały u 3,3% pacjentów (33/989) leczonych rysperydonem. Podobne zdarzenia w grupie otrzymującej placebo występowały u 1,2% pacjentów (8/693). Względne ryzyko (przedział ufności 95%) wynosiło 2,96 (1,33 – 7,45).

Nie zaleca się stosowania rysperydonu w leczeniu objawów behawioralnych otępienia ze względu na zwiększenie ryzyka występowania działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych (w tym incydentów naczyniowo-mózgowych i przejściowych napadów niedokrwienych). Leczenie ostrych objawów psychiatrycznych u pacjentów z demencją w wywiadzie powinno być ograniczone do krótkiego czasu i prowadzone pod nadzorem specjalisty.

Należy regularnie oceniać stan pacjenta oraz potrzebę dalszego leczenia.

W badaniach leczenie skojarzone furosemidem i rysperydonem było powiązane ze zwiększeniem umieralności, w porównaniu do grup otrzymujących tylko rysperydon lub tylko furosemid, jednak mechanizm tej interakcji jest niejasny. Leczenie skojarzone rysperydonem i innymi lekami moczopędnymi (głównie tiazydowymi lekami moczopędnymi stosowanymi w małych dawkach) nie było związane z podobnymi wynikami.

Nie obserwowano jednorodnej przyczyny zgonów. Niemniej jednak należy zachować ostrożność, oraz przed decyzją o zastosowaniu preparatu rozważyć ryzyko i korzyści leczenia skojarzonego rysperydonem i furosemidem lub innymi silnymi lekami moczopędnymi.

Niezależnie od leczenia, ogólnym czynnikiem zwiększającym ryzyko umieralności było odwodnienie, w związku z powyższym należy tego starannie unikać u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

#### *Odstęp QT*

Ponieważ rysperydon może powodować wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze znaczną bradykardią, chorobami sercowo-naczyniowymi i dziedzicznym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy unikać jednoczesnego leczenia innymi neuroleptykami.

U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem lekarz powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dla zastosowania rysperydonu, oraz wziąć pod uwagę czynniki ryzyka wystąpienia incydentu naczyniowo-mózgowego u pewnych pacjentów. Należy poinformować pacjenta i (lub) opiekuna o konieczności natychmiastowego zgłaszania objawów możliwego incydentu naczyniowo-mózgowego, takich jak nagle osłabienie lub zaburzenia czucia w policzkach, kończynach dolnych lub górnych, utrudnioną mowę lub zaburzenia widzenia. W przypadku takiego zdarzenia należy rozważyć wszystkie opcje terapeutyczne, w tym przerwanie leczenia rysperydonem.

Szczególną uwagę należy zwrócić podczas przepisywania rysperydonu pacjentom z hiperprolaktynemią niezależną od leków. Należy zachować ostrożność u pacjentów z prolaktynozależnymi guzami (np. rak sutka).

W bardzo rzadkich przypadkach podczas leczenia rysperydonem zgłaszano występowanie hiperglikemii lub zaostrzenie istniejącej wcześniej cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy zaleca się właściwe monitorowanie kliniczne. Należy poinformować pacjentów o możliwym zwiększeniu wagi ciała.

Po nagłym przerwaniu leczenia preparatami przeciwpsychotycznymi stosowanymi w dużych dawkach, opisywano rzadko występujące ostre objawy odstawienne, jak nudności, wymioty, pocenie się i bezsenność. Może również wystąpić nawrót objawów psychiatrycznych, opisywano także rozwinięcie ruchów mimowolnych (jak akatyzyja, dystonia i dyskineza). W związku z powyższym, zaleca się stopniowe odstawianie preparatu.

Brak doświadczeń w długoterminowym leczeniu profilaktycznym choroby dwubiegunowej.

Tabletki rysperydonu zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie badano w sposób systematyczny ryzyka stosowania rysperydonu w skojarzeniu z innymi lekami. Należy zachować ostrożność, jeśli rysperydon jest stosowany jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy.

Leki przeciwpsychotyczne mogą nasilać działanie alkoholu. W związku z powyższym, należy poinformować pacjenta, aby nie spożywał alkoholu.

Jednoczesne stosowanie innych preparatów przeciwpsychotycznych, litu, preparatów przeciwdepresyjnych, leków stosowanych w chorobie Parkinsona i leków o ośrodkowym działaniu przeciwcholinergicznym nasila ryzyko wystąpienia późnej dyskinezy.

Działanie blokujące receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne może nasilać działanie hipotensyjne fenoksybenzaminy, labetalolu i innych sympatykolytyków blokujących receptor  $\alpha$ , metyldopy, rezerpiny i innych preparatów stosowanych w chorobie nadciśnieniowej o działaniu ośrodkowym. Natomiast hipotensyjne działanie guanetydyny może zostać zablokowane.

Rysperydon może blokować działanie lewodopy i innych leków dopaminergicznych.

Karbamazepina powoduje zmniejszenie stężenia rysperydonu i jego czynnych metabolitów w osoczu. Podobne działanie można obserwować w przypadku innych produktów leczniczych, które indukują enzymy wątrobowe. Jeśli przerywa się leczenie karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe, należy dokonać ponownej oceny dawki rysperydonu i (w razie potrzeby) zmniejszyć dawkę.

Chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna, terbinafina i inne silne inhibitory CYP2D6 mogą zwiększać stężenie frakcji przeciwpsychotycznej w osoczu. Dlatego dawka rysperydonu powinna być poddana ponownej ocenie przed rozpoczęciem lub zakończeniem stosowania takich produktów leczniczych.

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre leki beta-adrenolityczne mogą powodować wzrost stężenia Risperidone w osoczu. Jednakże, stężenie czynnego metabolitu jest zmniejszone z powodu zmniejszonego metabolizmu. W wyniku tego, ogólne działanie (frakcji przeciwpsychotycznej) w stopniu znaczącym klinicznie pozostaje niezmienione.

Ranitydina i cymetydina mogą zwiększać stężenie rysperydonu w osoczu, ale działanie przeciwpsychotyczne nie musi być zwiększone, ponieważ stężenie czynnego metabolitu w osoczu jest zmniejszone.

Zaleca się ostrożność podczas leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które również mogą powodować wydłużenie odstępu QT, np. innymi neuroleptykami, preparatami przeciwaritmicznymi z grupy IA lub III, moksyflokscyną, erytromycyną, metadonem, meflochiną, trójpierścieniowymi preparatami przeciwdepresyjnymi, litem lub cyzaprydem. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania rysperydonu i innych produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, np. diuretykami tiazydowymi (hipokaliemia), ponieważ zwiększają one ryzyko wystąpienia ciężkiej arytmii (patrz także punkt 4.4). Podobnie, należy zachować ostrożność, jeśli rysperydon jest stosowany razem z innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać jego stężenie we krwi.

Rysperydon nie wywiera klinicznie znaczącego działania na farmakokinetykę litu lub walproinianu.

Interakcje z furosemidem u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem – patrz punkt 4.4.

Podczas jednoczesnego podawania z innymi produktami leczniczymi, które silnie wiążą się z białkami osocza nie obserwowano znaczącego klinicznie wypierania tych produktów leczniczych z wiązań z białkami osocza.

## 4.6 Cięża i laktacja

### *Ciąża*

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale wykazały inne działania toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Stosowanie produktów leczniczych z grupy neuroleptyków podczas ostatniego trymestru ciąży powodowało długotrwałe, ale odwracalne zaburzenia pozapiramidowe u niemowląt. Rysperydon należy podawać w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści dla matki przewyższają ryzyko możliwe dla płodu lub noworodka.

### *Laktacja*

Rysperydon i jego czynny metabolit, 9-hydroksyrysperydon, przenikają do mleka kobiecego w takich ilościach, że występuje ryzyko dla dziecka nawet w przypadku dawek terapeutycznych. Nie należy stosować rysperydonu podczas karmienia piersią.

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

Rysperydon może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W związku z tym, należy zalecić pacjentom, aby nie kierowali pojazdem lub nie obsługiwali maszyn, dopóki nie oceni się indywidualnej wrażliwości pacjenta na preparat.

## 4.8 Działania niepożądane

W wielu przypadkach trudno z całą pewnością różnicować działania niepożądane od objawów choroby podstawowej.

Podczas stosowania rysperydonu zgłoszono następujące działania niepożądane:

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:  $< 1/10\ 000$ , nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Klasyfikacja narządowa				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Zgłaszano niewielkie zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hiperglikemia i zaostrzenie istniejącej wcześniej cukrzycy
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie, lęk			
Zaburzenia	Bezsennaść, ból	Senność, uczucie		

układu nerwowego	głowy, uspokojenie <sup>1)</sup>	zmęczenia, zawroty głowy, trudności w koncentracji, objawy pozapiramidowe <sup>2)</sup> : drżenie, sztywność, nadmierne wydzielanie śliny, spowolnienie ruchowe, akatyzyja, ostra dystonia		
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia serca		Niedociśnienie (także ortostatyczne), tachykardia (również odruchowa), zawroty głowy ortostatyczne lub nadciśnienie tętnicze	Wydłużenie odstępu QT, <i>torsade de pointes</i> , zatrzymanie akcji serca, komorowe zaburzenia rytmu, migotanie komór, częstoskurcz komorowy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Nieżyt nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zwiększenie wagi ciała	Zaparcie, niestrawność, nudności / wymioty, ból brzucha		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka i inne reakcje alergiczne		Obrzęk, świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Priapizm, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia orgazmu		
--	--	---	--	--

<sup>1)</sup> Uspokojenie częściej zgłaszano u dzieci i młodzieży, niż u dorosłych. Ogólnie, uspokojenie jest łagodne i krótkotrwałe.

<sup>2)</sup> Objawy te są zazwyczaj łagodne i ustępują po zmniejszeniu dawki i(lub), jeśli konieczne, podaniu preparatów stosowanych w chorobie Parkinsona.

#### *Zaburzenia endokrynologiczne*

Rysperydon może powodować zależne od dawki zwiększenie stężenia prolaktyny. W związku z tym mogą wystąpić: mlekotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania lub całkowity brak miesiączek.

Dodatkowo, badania kultur tkankowych sugerują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek raka piersi u ludzi. Chociaż badania kliniczne i epidemiologiczne muszą ustalić jasną zależność pomiędzy stosowaniem neuroleptyków a występowaniem raka piersi, należy zachować ostrożność u pacjentek ze znaczącym wywiadem w kierunku tej choroby. Bardzo rzadko, podczas leczenia rysperydonem zgłaszano występowanie hiperglikemii i zaostrzenia istniejącej cukrzycy.

Podczas leczenia rysperydonem zgłaszano występowanie: zaburzeń równowagi wodnej ustroju spowodowanych nadmiernym spożywaniem płynów lub zaburzeniami wydzielania hormonu antydiuretycznego, późnej dyskinezy (patrz punkt 4.4), złośliwego zespołu neuroleptycznego, zaburzeń regulacji ciepłoty ciała oraz drgawek. Uspokojenie, które ustępowało podczas dalszego leczenia zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży, niż u dorosłych.

#### **Zaburzenia krążenia mózgowego**

Podczas leczenia rysperydonem zgłaszano występowanie niepożądanych zaburzeń krążenia mózgowego, w tym incydentów naczyniowo-mózgowych i przejściowych napadów niedokrwienych (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia serca*

Leczenie rysperydonem może powodować wydłużenie odstępu QT. Podczas leczenia rysperydonem zgłaszano występowanie nagłych zgonów, które mogą być pochodzenia sercowego (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatoru tętnicy płucnej, a także zakrzepicy żył głębokich- częstość nieznana

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

Zgłaszane objawy są podobne do znanych farmakologicznych działań rysperydonu. Najczęściej występujące objawy to ospałość, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i objawy pozapiramidowe. Opisywano przedawkowanie do dawki 360 mg. Dostępne dane wydają się wskazywać na szeroki margines bezpieczeństwa preparatu. Opisywano pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT podczas przedawkowania.

W przypadku ostrego przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia przez pacjenta wielu preparatów.

### *Leczenie*

Należy utrzymać drożność dróg oddechowych i zapewnić pacjentowi właściwą podaż tlenu. Należy wykonać płukanie żołądka (po intubacji tchawicy, jeśli pacjent jest nieprzytomny), podać węgiel aktywowany razem



ze środkami przeczyszczającymi. Należy natychmiast rozpocząć monitorowanie układu krążenia, w tym ciągłego zapisu EKG, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu.

Nie jest znane antidotum dla rysperydonu. W związku z tym leczenie przedawkowania rysperydonu jest objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi metodami, np. infuzją dożylną płynów i (lub) podaniem leków sympatykomimetycznych. Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy podać preparaty przeciwocholinergiczne. Uważne monitorowanie należy kontynuować aż do całkowitego ustąpienia objawów.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, inne, rysperydon

Kod ATC: N05AX08

Rysperydon jest selektywnym antagonistą monoaminoergicznym, wykazującym duże powinowactwo do receptora serotonergicznego 5-HT<sub>2</sub> i receptora dopaminergicznego D<sub>2</sub>. Rysperydon wiąże się z receptorami α<sub>1</sub>-adrenergicznymi oraz – z mniejszym powinowactwem – z receptorami histaminergicznymi H<sub>1</sub> i receptorami α<sub>2</sub>-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Chociaż rysperydon jest silnym antagonistą receptora D<sub>2</sub>, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, wywiera on mniejsze działanie hamujące na aktywność motoryczną i powoduje mniejszą katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym rysperydon wchłania się całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 1-2 godzinach. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu. Rysperydon jest metabolizowany przez cytochrom P450 2D6 (CYP 2D6). Rysperydon jest częściowo metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu, który ma porównywalne właściwości farmakologiczne do rysperydonu. Te dwa związki łącznie stanowią czynną frakcję przeciwpsychotyczną. Inną drogą metabolizmu rysperydonu jest N-dealkilacja. Po doustnym podaniu preparatu pacjentom z psychozami okres półtrwania rysperydonu w fazie eliminacji wynosi około 3 godzin, a 9-hydroksyrysperydonu - około 24 godzin. Stan równowagi dynamicznej 9-hydroksyrysperydonu jest osiągane po 4-5 dobach. W zakresie dawek terapeutycznych stężenie w osoczu frakcji farmakologicznie czynnej jest wprost proporcjonalne do dawki. Rysperydon ulega szybkiej dystrybucji. Objętość dystrybucji wynosi 1-2 l/kg. Rysperydon w osoczu szybko wiąże się z albuminami i kwaśną alfa<sub>1</sub>- glikoproteiną. Wiązanie rysperydonu z białkami osocza wynosi 88%, zaś 9-hydroksyrysperydonu - 77%. Po tygodniu od podania doustnego rysperydonu, 70% dawki jest wydalane z moczem i 14% z kałem. W moczu, rysperydon i 9-hydroksyrysperydon stanowią 35-45% podanej dawki - resztę stanowią nieaktywne metabolity.

Badanie po podaniu jednorazowej dawki wykazało większe stężenie czynnej frakcji w osoczu i wolniejszą eliminację rysperydonu u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek. Stężenia rysperydonu w osoczu u pacjentów z niewydolnością wątroby były prawidłowe.

Na podstawie badań u sześciorga dzieci z autyzmem (wiek od 3 do 7 lat), farmakokinetyka rysperydonu, 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u dzieci jest porównywalna do farmakokinetyki u dorosłych. Pomimo tego, średni końcowy okres półtrwania rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu był o 30-35% krótszy, niż u dorosłych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu u szczura i psa wykazały głównie działanie farmakologiczne

takie jak uspokojenie oraz, występujące za pośrednictwem prolaktyny, działanie na gruczoły sutkowe i genitalia. U szczurów i królików rysperydon nie wykazywał działania teratogennego. U szczurów obserwowano negatywne działanie na zachowania związane z parzeniem się oraz na wagę urodzeniową oraz przeżywalność potomstwa. Wewnątrzmaciczna ekspozycja na rysperydon u szczurów była powiązana z deficytem poznawczym u zwierząt w dorosłym wieku. Inne preparaty z grupy antagonistów dopaminy podawane ciężarnym zwierzętom powodowały negatywny wpływ na zdolność uczenia się oraz rozwój ruchowy potomstwa. Rysperydon nie wykazywał działania genotoksycznego w standardowych testach. Podczas badań potencjalnego działania karcynogennego u szczurów i myszy po podaniu doustnym, obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (u myszy), gruczolaków wewnątrzwydzielniczych trzustki (u szczurów) oraz gruczolaków sutka (u obu gatunków). Powstawanie tych guzów może zależeć od zwiększonego wydzielania prolaktyny. Znaczenie tego faktu dla ludzi nie jest jasne. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na modelach zwierzęcych wykazano, że rysperydon może powodować wydłużenie odstępu QT, co jest powiązane z teoretycznym zwiększeniem ryzyka występowania pacjentów z *torsades de pointes*.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE:

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa typ A

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Żelaza tlenek czerwony (E172)

#### Otoczka Opadry Brown:

tytanu dwutlenek (E171), makrogl 400, hypromeloza, żelaza tlenek czerwony (E172).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ~~trwałości~~ważności

2 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych ~~środków ostrożności~~zaleceń dotyczących przechowywania ~~produktu leczniczego~~.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/PE/PVDC Aluminium): 6, 7, 8, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 (5 x 20) tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się 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**

Laboratorium Galenowe Lefarm Sp. z o.o.  
ul. Dworcowa 47  
85-009 Bydgoszcz

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

15123

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

27.01.2009

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