

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rispolept Consta, 37,5 mg, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 37,5 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Fiolka z proszkiem: biały lub białawy proszek, bardzo sypki.

Strzykawka z rozpuszczalnikiem do sporządzania zawiesiny: roztwór wodny, przezroczysty, bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rispolept Consta jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Dawka początkowa:

Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie.

U pacjentów przyjmujących stałą dawkę rysperydonu doustnie przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć następujący schemat przestawiania. Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniejszą doustnego rysperydonu podawanego doustnie powinni otrzymywać 25 mg produktu Rispolept Consta, natomiast u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami należy rozważyć większą dawkę produktu Rispolept Consta – 37,5 mg.

U pacjentów nieprzyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie, należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia rysperydonem doustnie - przed wyborem początkowej dawki domięśniowej. Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg produktu Rispolept Consta co dwa tygodnie.

U pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć większą dawkę produktu Rispolept Consta – 37,5 mg.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczną terapię doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia po wykonaniu pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta (patrz punkt 5.2).

Risplept Consta nie powinien być stosowany w ostrym pogorszeniu schizofrenii bez zapewnienia wystarczająco skutecznej terapii doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Risplept Consta.

Dawka podtrzymująca:

Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie.

Dla niektórych pacjentów może być korzystne podanie większej dawki - 37,5 mg lub 50 mg.

Dawek nie należy zwiększać częściej, niż raz na 4 tygodnie. Wyników zwiększenia dawki należy oczekiwać najwcześniej po trzech tygodniach od podania pierwszej iniekcji zawierającej zmienioną dawkę.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści po podaniu dawki 75 mg.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 50 mg podawanych co dwa tygodnie.

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie. U pacjentów nie przyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie zalecana dawka wynosi 25 mg produktu Risplept Consta co dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę doustnego rysperydonu przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć poniższy schemat przestawiania. Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniej doustnego rysperydonu powinni otrzymywać 25 mg produktu Risplept Consta, natomiast u pacjentów leczonych wyższymi doustnymi dawkami należy rozważyć wyższą dawkę produktu Risplept Consta – 37,5 mg.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Risplept Consta do pojawienia się działania produktu (patrz punkt 5.2). Dane kliniczne dotyczące zastosowania produktu Risplept Consta u osób w podeszłym wieku są niewystarczające. Produkt Risplept Consta należy stosować z ostrożnością u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Risplept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

W przypadku konieczności zastosowania produktu Risplept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się podanie doustnie rysperydonu w dawce początkowej 0,5 mg dwa razy na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. W drugim tygodniu można stosować dawkę 1 mg dwa razy na dobę lub 2 mg raz na dobę. W przypadku, gdy dawka wynosząca co najmniej 2 mg na dobę jest dobrze tolerowana, produkt Risplept Consta można podawać w postaci wstrzyknięć w dawce 25 mg co dwa tygodnie.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Risplept Consta do pojawienia się działania produktu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produktu Risplept Consta nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Sposób podawania

Produkt Rispolept Consta należy podawać co dwa tygodnie w głębokiej, domięśniowej iniekcji w mięsień naramienny lub pośladkowy, używając w tym celu odpowiedniej bezpiecznej igły. Do iniekcji w mięsień naramienny należy użyć 1-calowej igły dokonując wstrzyknięć na zmianę raz w jedno, raz w drugie ramię. Do iniekcji w mięsień pośladkowy należy użyć 2-calowej igły, dokonując wstrzyknięć na zmianę raz w jeden, raz w drugi pośladek. Produktu nie wolno wstrzykiwać dożylnie (patrz punkt 4.4 oraz punkt 6.6).

W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania produktu Rispolept Consta do stosowania i usuwania patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów którzy nie przyjmowali nigdy wcześniej rysperydonu w żadnej postaci zaleca się sprawdzenie tolerancji za pomocą doustnej postaci rysperydonu zanim rozpocznie się leczenie produktem Rispolept Consta (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Stosowanie produktu Rispolept Consta u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie było przedmiotem badań, dlatego nie jest on wskazany do stosowania w tej grupie pacjentów.

Umieralność 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 produkty przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach z 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).

Jednoczesne stosowanie z furosemidem

W badaniach klinicznych doustnych postaci produktu Rispolept, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej umieralności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną umieralność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie 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 podawania rysperydonu jednocześnie z innymi silnymi diuretykami. Zwiększona umieralność nie występuje u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na umieralność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

Zdarzenia niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (ang. *Cerebrovascular Adverse Events, CVAE*)

W badaniach kontrolowanych z zastosowaniem placebo przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem stwierdzono zwiększenie częstości (około trzykrotne) zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego, jak udary mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu w tym również śmiertelne, u pacjentów leczonych produktem Risperlept 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 starszych osób (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 Risperlept Consta należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Niedociśnienie ortostatyczne

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy leczenia. Klinicznie istotne niedociśnienie obserwowano po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów leczonych na nadciśnienie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania rysperydonu u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (np.: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, odwodnienie, hipowolemia, zaburzenia krążenia mózgowego). Należy ocenić ryzyko/korzyści dalszej terapii produktem Risperlept Consta, gdy istotnie kliniczne niedociśnienie się utrzymuje.

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 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 mioglobulinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

W przypadku przepisywania leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu Rispolept Consta, 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 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 Rispolept Consta, w bardzo rzadkich przypadkach, stwierdzano hiperglikemię lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka 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.

Rispolept Consta 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 produktu do obrotu. Jednak podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zaleca się ostrożność w przypadku przepisywania rysperydonu u pacjentów z chorobami układu krążenia, wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, bradykardią, zaburzeniami elektrolitowymi (niedoborem potasu lub magnezu), które mogą zwiększać ryzyko arytmii oraz jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania rysperydonu 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 rysperydonem może wystąpić priapizm.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpyschotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu Rispolept Consta 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 przeciwoholinergicznym lub odwodnionych.

Zwiększenie masy ciała

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpyschotycznych, pacjentów należy poinformować o możliwym zwiększeniu masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Przeprowadzono badania nad rysperydonem podawanym doustnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, jednakże w przypadku produktu Rispolept Consta nie wykonywano takich badań, dlatego należy zachować ostrożność podając go pacjentom z tej grupy (patrz punkt 4.2).

Podawanie leku

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu Rispolept Consta do naczynia krwionośnego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. właściwie jest wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania nad interakcjami dotyczyły rysperydonu podawanego doustnie.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpyschotycznych, zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, np.: lekami przeciwaritmicznymi klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np.: amiodaron, sotalol), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (np.: amitryptylina), czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (np.: maprotylina), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, innymi lekami przeciwpyschotycznymi, niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np.: chinina i meflochina) oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (niedobór potasu lub magnezu), bradykardię lub z lekami zmniejszającymi metabolizm wątrobowy rysperydonu. Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Możliwość wpływu produktu Rispolept Consta 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.

Rysperydon 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 produktu do obrotu obserwowano istotne klinicznie niedociśnienie po zastosowaniu rysperydonu w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi.

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

Możliwość wpływu innych leków na produkt Rispolept Consta

Karbamazepina zmniejsza stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu. Podobne działania można zaobserwować podczas stosowania innych produktów, np.: ryfampicyny, fenytoiny i fenobaritalu indukujących enzym wątrobowy CYP 3A4, jak również glikoproteiny P (P-gp). W przypadku rozpoczynania lub przerywania leczenia karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi enzym wątrobowy CYP 3A4/glikoproteinę P, lekarz powinien ponownie określić dawkowanie rysperydonu.

Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory CYP 2D6, zwiększają stężenie rysperydonu w osoczu, ale również w mniejszym stopniu 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 określić dawkowanie produktu Rispolept Consta.

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 przeciwpsychotyczną.

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre beta-adrenolityki mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu, ale nie 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.

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

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. Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogennego rysperydonu, lecz obserwowano inny rodzaj toksycznego wpływu na

rozród (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Rispolept Consta nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu do mleka w małych ilościach. Brak danych dotyczących działań niepożądanych występujących u niemowląt karmionych piersią. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon także przenikają do mleka kobiet karmiących. Dlatego kobiety przyjmujące produkt Rispolept Consta nie powinny karmić piersią.

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

Rysperydon wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu z powodu potencjalnego wpływu na układ nerwowy i wzrok (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom powinno się doradzać powstrzymanie się od prowadzenia samochodu i obsługiwanie maszyn, do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość $\geq 1/10$) to: bezsenność, lęk, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, parkinsonizm, depresja i akatyzja.

Po wprowadzeniu produktu na rynek odnotowano ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę, ropień, zapalenie tkanki łącznej, wrzód, krwaki, guzek. Częstość ich występowania jest nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Pojedyncze przypadki wymagały interwencji chirurgicznej.

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 z badań klinicznych).

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 oraz częstości występowania

Badania diagnostyczne

Często EKG odbiegający od normy, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi^a, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,

Niezbyt często Wydłużenie odstępu QT w EKG

Zaburzenia serca

Często Blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia,

Niezbyt często Blok odnogi pęczka Hisa, migotanie przedsionków, bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatanie serca

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często Niedokrwistość

Niezbyt często Trombocytopenia, neutropenia

Nieznana Agranulocytoza

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często Parkinsonizm^b, akatyzyja^b, ból głowy

Często Późna dyskineza, dystonia^b, dyskineza^b, drżenie, senność, sedacja, zawroty głowy

Niezbyt często Drgawki, omdlenia, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, niedoczulica, parestezja, letarg, nadmierna senność

Zaburzenia oka

Często Niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek

Nieznana Zamknięcie tętnicy siatkówki

Zaburzenia ucha i błędnika

Często Zawroty głowy

Niezbyt często Ból ucha

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często Dusznność, kaszel, przekrwienie nosa, ból gardła i krtani

Rzadko Zespół bezdechu sennego

Zaburzenia żołądka i jelit

Często Wymioty, biegunka, zaparcia, nudności, ból brzucha, niestrawność, ból zębów, suchość w jamie ustnej, dolegliwości żołądkowe, nieżyt żołądka

Rzadko Niedrożność jelit, zapalenie trzustki

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często Nietrzymanie moczu

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często Wysypka, wyprysk

Niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy, świąd, trądzik, łysienie, sucha skóra

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często Ból stawów, pleców, kończyn, mięśni

Niezbyt często Osłabienie mięśni, ból szyi, ból pośladków, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego w klatce piersiowej

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko Nieodpowiednie wydzielanie hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często Zwiększony apetyt, zmniejszony apetyt,

<i>Bardzo rzadko</i>	Cukrzycowa kwasica ketonowa
<i>Nieznane</i>	Zatrucie wodne
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Bardzo często</i>	Infekcje górnych dróg oddechowych
<i>Często</i>	Zapalenie płuc, grypa, infekcja dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, dróg moczowych i ucha, zapalenie zatok, infekcje wirusowe
<i>Niezbyt często</i>	Zapalenie pęcherza, zapalenie żołądka i jelit, infekcja, infekcja miejscowa, ropień podskórny
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	Upadki
<i>Niezbyt często</i>	Bóle po wstrzyknięciu
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Często</i>	Nadciśnienie, niedociśnienie
<i>Niezbyt często</i>	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Często</i>	Gorączka, obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia, ból, ból w miejscu wstrzyknięcia, astenia, choroby grypopodobne
<i>Niezbyt często</i>	Stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, samopoczucie odbiegające od normy
<i>Rzadko</i>	Hipotermia
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	Nadwrażliwość
<i>Nieznana</i>	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Rzadko</i>	Żółtaczka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Często</i>	Brak miesiączki, zaburzenia erekcji, mlekotok
<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia czynności seksualnych, ginekomastia
<i>Nieznana</i>	Priapizm
Zaburzenia psychiczne	
<i>Bardzo często</i>	Depresja, bezsenność, lęk
<i>Często</i>	Pobudzenie, zaburzenia snu
<i>Niezbyt często</i>	Mania, obniżenie libido, nerwowość,

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

^b Zespół pozapiramidowy objawia się: parkinsonizmem (zwiększone wydzielanie śliny, zeszywnienie mięśni szkieletowych, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykineza, hipokineza, twarz maskowata, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła), akatyzią (akatyzią, niepokój ruchowy, hyperkineza i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, dyskinezą (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. Dystonia obejmuje zaburzone napięcie mięśni, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręczy, mimowolne skurcze mięśni, skurcze mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotnus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurototonus, skurcz języka, szczękoscisk. 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 w czasie badań klinicznych nad postacią doustną leku (Rispolept), ale nie stwierdzono ich w badaniach klinicznych nad produktem Rispolept Consta.

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane przy doustnym stosowaniu produktu Rispolept, ale nie stwierdzone w trakcie stosowania produktu Rispolept Consta, wg klasyfikacji układów i narządów

Badania diagnostyczne

Podwyższenie temperatury ciała, zwiększenie liczby eozynofiliów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, obniżenie temperatury ciała

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zapalenie migdałków, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie ucha środkowego, infekcje oka, pasożytnicze zapalenie skóry, infekcje układu oddechowego, grzybica paznokci, przewlekłe zapalenie ucha środkowego

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Granulocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Nadwrażliwość na lek

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Anoreksja, nadmierne pragnienie

Zaburzenia psychiczne

Stan splątania, apatia, brak orgazmu, stepienie uczuć

Zaburzenia układu nerwowego

Brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, złośliwy zespół neuroleptyczny, śpiączka cukrzycowa, udar naczyniowy mózgu, obniżony poziom świadomości, niedokrwienie mózgu, zaburzenia ze strony układu naczyniowego mózgu, przemijający napad niedokrwienny, dyzartria, zaburzenia uwagi, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia ruchu

Zaburzenia oka

Przekrwienie oczu, wydzielina z oczu, opuchnięcie oczu, suche oko, nadmierne łzawienie, światłowstręt, zmniejszona ostrość widzenia, uciekanie gałek ocznych, jaskra

Zaburzenia ucha i błędnika

Szum w uszach

Zaburzenia naczyniowe

Uderzenia krwi do głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Świszczący oddech, zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, zaburzenia oddychania, rzęzenie, krwawienie z nosa, przekrwienie dróg oddechowych, hiperwentylacja, dysfonia

Zaburzenia żołądka i jelit

Utrudnienie połykania, nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu, opuchnięcie warg, zapalenie czerwieni warg

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zmiany skórne, zaburzenia skóry, odbarwienie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, rogowacenie nadmierne, łupież, rumień,

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rabdomioliza, obrzęk stawów, nieprawidłowa postawa, zeszywnienie stawów,

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Mimowolne oddawanie moczu, bolesne oddawanie moczu, częstomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wytrysku, upławy z pochwy, zaburzenia miesiączkowania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Obrzęk uogólniony, obrzęk twarzy, zaburzenia chodu, pragnienie, dreszcze, odczucie chłodu w kończynach, zespół odstawienny leku

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 oddziaływaniami 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

W trwającym 12 tygodni badaniu metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, u 9% pacjentów otrzymujących Rispolept Consta w porównaniu z 6% pacjentów otrzymujących placebo zaobserwowano $\geq 7\%$ zwiększenie masy ciała w końcowym punkcie badania. W trwającym przez 1 rok badaniu otwartym produktu Rispolept Consta, zmiany masy ciała u poszczególnych pacjentów wynosiły zazwyczaj $\pm 7\%$ w porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem badania. U 25% pacjentów zaobserwowano $\geq 7\%$ zwiększenie masy ciała.

4.9 Przedawkowanie

Choć przedawkowanie postaci pozajelitowej produktu jest mniej prawdopodobne, niż w przypadku przyjmowania jego postaci doustnej, poniżej przedstawiono informacje dotyczące postaci doustnej.

Objawy

Opisywane objawy podmiotowe i przedmiotowe wynikały z nasilenia wyników farmakologicznego działania rysperydonu. Były to: senność i sedacja, tachykardia i niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawek.

Częstoskurcz komorowy *torsade de pointes* stwierdzano w związku z jednoczesnym przedawkowaniem rysperydonu podawanego doustnie 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 utlenowanie i wentylację. Natychmiast należy rozpocząć kontrolowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu.

Nie ma swoistego antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące. 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 leczenie antycholinergiczne.

Należy dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AX08.

Mechanizm działania

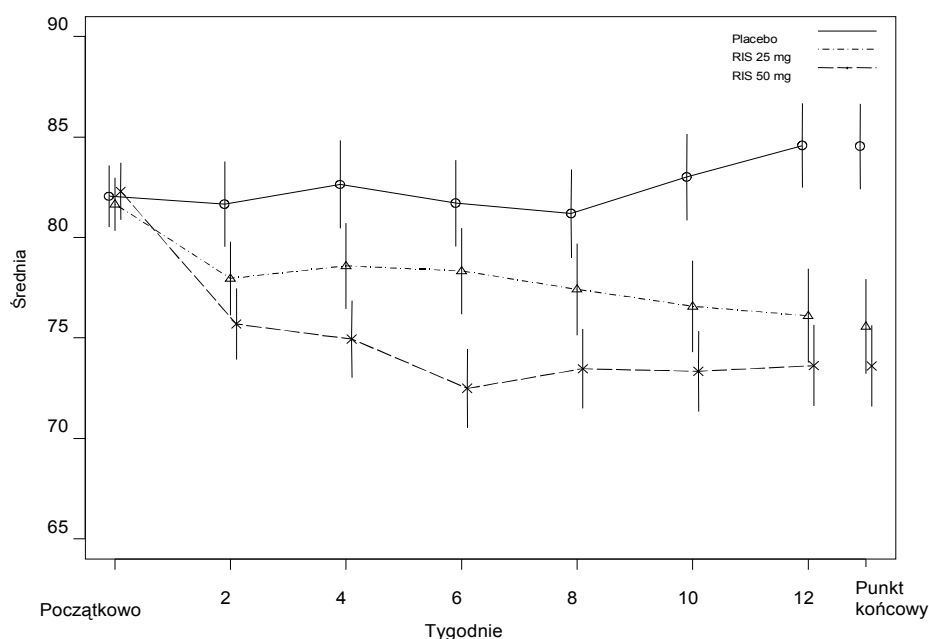
Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznych D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α₂-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Choć rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza 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.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Rispolept Consta (25 mg i 50 mg) w leczeniu objawów zaburzeń psychicznych (schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych) określono w próbie klinicznej z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, z grupą kontrolną placebo, z udziałem dorosłych pacjentów leczonych w szpitalu i ambulatoryjnie, którzy spełniali kryteria rozpoznania schizofrenii według DSM-IV.

W trwającym 12 tygodni badaniu porównawczym, z udziałem pacjentów ze schizofrenią o stabilnym przebiegu, wykazano równą skuteczność produktu Rispolept Consta oraz rysperydonu w postaci tabletek doustnych. Skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania (50 tygodni) produktu Rispolept Consta określono także w badaniu otwartym z udziałem pacjentów z psychozą, leczonych w szpitalu i ambulatoryjnie, którzy spełniali kryteria DSM-IV rozpoznania schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych. Podczas długotrwałego stosowania produkt Rispolept Consta skuteczność się utrzymywała (Rycina 1).

Rycina 1. Średni wynik całkowitej punktacji skali PANSS (skala objawów pozytywnych i negatywnych) w czasie [LOCF – *Last Observation Carried Forward*, ostatnia ekstrapolowana obserwacja] u pacjentów ze schizofrenią



5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie rysperydonu z produktu Rispolept Consta jest całkowite.

Po wstrzyknięciu domięśniowym pojedynczej dawki produktu Rispolept Consta, profil uwalniania leku składa się z początkowego uwolnienia małej dawki leku (<1% dawki); potem następuje okres latencji, trwający 3 tygodnie. Główne uwalnianie rysperydonu zaczyna się po 3 tygodniach, trwa od 4. do 6. tygodnia i kończy się w 7. tygodniu. Dlatego też, w okresie pierwszych 3 tygodni stosowania produktu Rispolept Consta należy podawać uzupełniające leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.2).

Uzależnienie schematu dawkowania (wstrzyknięcie domięśniowe, co dwa tygodnie) od profilu uwalniania zapewnia utrzymywanie się stężenia terapeutycznego leku w osoczu krwi od 4 do 6 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia produktu Rispolept Consta.

Po wielokrotnych domięśniowych wstrzyknięciach produktu Rispolept Consta w dawce 25 mg lub 50 mg co dwa tygodnie, mediana minimalnego stężenia przed podaniem kolejnej dawki oraz stężenia maksymalnego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej leku wahała się odpowiednio w zakresie 9,9–19,2 ng/ml oraz 17,9–45,5 ng/ml. Nie obserwowano kumulacji rysperydonu podczas długotrwałego stosowania leku (12 miesięcy) u pacjentów, którym podawano lek w postaci wstrzyknięć w dawce od 25 mg do 50 mg co dwa tygodnie.

W powyżej opisanych badaniach podawano lek we wstrzyknięciach do mięśnia pośladkowego. Wstrzyknięcia leku w tych samych dawkach do mięśni pośladkowych i naramiennych są

biorównoważne i w związku z tym mogą być stosowane zamiennie.

Dystrybucja

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

Biotransformacja i wydalanie

Rysperydon jest metabolizowany przez cytochrom CYP 2D6 do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrysperydon tworzą aktywną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP 2D6 zamieniają szybko rysperydon na 9-hydroksy-rysperydon, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 zamieniają go znacznie wolniej. Chociaż u osób intensywnie metabolizujących jest mniejsze stężenia rysperydonu a większe stężenia 9-hydroksyrysperydonu niż u osób słabo metabolizujących, to farmakokinetyki rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu łącznie (tzw. aktywna 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 podanej doustnie. Pozostała część to niewykazujące aktywności metabolity. Faza eliminacji kończy się około 7 do 8 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu leku.

Liniowość

Właściwości farmakokinetyczne rysperydonu charakteryzują się liniowością w zakresie dawek 25 mg - 50 mg, wstrzykiwanych co 2 tygodnie.

Osoby w podeszłym wieku, osoby z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Badania dotyczące jednorazowej dawki wykazały istnienie większego stężenia w osoczu o średnio 43%, dłuższy okres półtrwania o 38% i zmniejszenie o 30% klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku. Większe stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej i zmniejszenie klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej o około 60% obserwowano u pacjentów z niewydolnością nerek. Stężenie rysperydonu w osoczu u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednakże średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu zwiększyło się u tych pacjentów o około 35%.

Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi

Nie stwierdzono związku między stężeniami czynnej frakcji przeciwpsychotycznej w osoczu a zmianami całkowitej punktacji skali PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) oraz całkowitej punktacji skali ESRS (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*) obserwowanymi podczas kolejnych wizyt w badaniach III fazy, których celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku.

Płeć, rasa i palenie tytoniu

Analiza farmakokinetyki w populacji nie wskazuje na widoczny wpływ płci, rasy lub nawyku palenia tytoniu na farmakokinetykę rysperydonu lub czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podobnie jak w badaniach dotyczących długotrwałego działania toksycznego doustnych produktów zawierających rysperydon, przeprowadzonych na szczurach i psach, głównymi objawami działania produktu Rispolept Consta (podawanego domięśniowo przez okres do 12 miesięcy) było indukowane prolaktyną pobudzenie gruczołów sutkowych, zmiany w układzie rozrodczym u samców i samic, oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, związane z aktywnością farmakodynamiczną rysperydonu.

Rysperydon nie miał działania teratogennego u szczura i królika. W przypadku badań nad rozmnażaniem u szczurów pod wpływem rysperydonu, działania niepożądane dotyczyły zachowań rodziców podczas kojarzenia się 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 ruchowy potomstwa.

Podawanie produktu Rispolept Consta samcom i samicom szczurów przez 12 i 24 miesięcy w dawce 40 mg/kg masy ciała przez 2 tyg., spowodowało wystąpienie osteodystrofii. Dawka produktu powodująca osteodystrofię u szczurów, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, była ośmiokrotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi i wiązała się z dwukrotnie większym stężeniem rysperydonu w osoczu w porównaniu do maksymalnego stężenia w osoczu u ludzi, które jest przewidywane po podaniu maksymalnej zalecanej dawki produktu. Nie zaobserwowano wystąpienia osteodystrofii u psów, u których przez 12 miesięcy stosowano Rispolept Consta w dawce do 20 mg/kg masy ciała przez 2 tyg. Podanie tej dawki wiązało się z osiągnięciem stężenia leku w osoczu, które było 14-krotnie większe od stężenia u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki produktu.

Nie odnotowano żadnych danych wskazujących na potencjalne działanie genotoksyczne leku.

Zgodnie z oczekiwaniami względem silnie działającego antagonisty receptorów D₂, w badaniach działania rakotwórczego na szczurach i myszach stwierdzano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki (u myszy), hormonalnie czynnych gruczolaków trzustki (u szczurów) i gruczolaków gruczołów sutkowych (u obu gatunków).

W badaniu działania rakotwórczego na szczurach rasy Wistar (Hannover) po podaniu domięśniowym produktu Rispolept Consta (w dawkach 5 lub 40 mg/kg masy ciała przez 2 tyg.) leku w dawce 40 mg/kg masy ciała obserwowano: większą częstość hormonalnie czynnych guzów trzustki, przysadki mózgowej i rdzenia nadnerczy, a po podaniu leku w dawkach 5 lub 40 mg/kg masy ciała stwierdzono większą częstość guzów gruczołów sutkowych. Guzy te stwierdzane po podawaniu leku doustnie i domięśniowo wynikały ze zwiększonych stężeń prolaktyny w surowicy, na skutek zablokowania receptora dopaminergicznego D₂ przez rysperydon. Badania na hodowlach tkankowych wskazują, że rozwój komórek w ludzkich guzach piersi może być stymulowany przez prolaktynę. Hiperkalcemia obserwowana w obu grupach dawkowych szczurów otrzymujących Rispolept Consta mogła przyczynić się do zwiększenia częstości występowania guzów rdzenia nadnerczy. Brak dowodów, że hiperkalcemia może powodować *phaeochromocytoma* u ludzi.

Gruczolaki cewkowe nerek występowały u samców szczura, którym podawano Rispolept Consta w dawce 40 mg/kg masy ciała przez 2 tygodnie. Guzy nerek nie występowały w grupach

kontrolnych po podaniu małej dawki produktu, roztworu 0,9% NaCl ani po podaniu nośnika w postaci mikrokapsulek.

Mechanizm powstawania nowotworów nerek u samców szczurów rasy Wistar (Hannover), którym podawano Rispolept Consta, nie jest znany. Wzrost częstości nowotworów nerek wywołanych terapią nie został potwierdzony w badaniach rakotwórczości po podaniu doustnym u szczurów Wistar (Wiga) ani u myszy Swiss. Badania różnic międzyosobniczych w zakresie profilu narządów zaatakowanych przez nowotwór sugerują, że szczury podraszy Wistar (Hannover) użyte w badaniu rakotwórczości, różnią się w sposób znaczący od szczurów podraszy Wistar (Wiga) użytych w badaniu rakotwórczości jamy ustnej, jeśli chodzi o związane z wiekiem samoistnie zachodzące w nerkach zmiany o charakterze nienowotworowym, wzrost stężenia prolaktyny w surowicy, jak również zmiany w nerkach w reakcji na rysperydon. Brak danych wskazujących na powodowanie zmian związanych z nerkami u psów długotrwale leczonych produktem Rispolept Consta.

Znaczenie wystąpienia osteodystrofii, guzów związanych z wpływem leku na wydzielanie prolaktyny i przypuszczalnie swoistych dla szczurów guzów nerek w odniesieniu do ryzyka u ludzi jest nieznane.

U szczurów i psów po podaniu dużych dawek produktu Rispolept Consta obserwowano podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. W trwającym 24 miesiące badaniu rakotwórczości u szczurów nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na guzy w miejscu wstrzyknięcia ani w grupie otrzymującej lek, ani grupie kontrolnej.

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

Rispolept Consta:

Polimer 7525 DL JN1-poli (D, 1-laktydo-ko-glikolid).

Rozpuszczalnik:

Polisorbat 20, karmeloza sodowa, sodu wodorofosforan dwuwodny, kwas cytrynowy bezwodny, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Rispolept Consta nie wolno mieszać ani rozpuszczać z innymi lekami lub płynami niż rozpuszczalnik, znajdujący się w opakowaniu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po przygotowaniu zawiesiny: wykazano stabilność chemiczną i fizyczną leku po przygotowaniu przez okres 24 godzin w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek powinien być podawany natychmiast po sporządzeniu. W przypadku gdyby tak nie było, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania ponosi osoba podająca lek. Na ogół, nie wolno leku

przechowywać dłużej niż 6 godzin w temperaturze 25°C, o ile nie przygotowano leku w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

Chronić od światła.

Produkt można przechowywać w temperaturze do 25°C przez 7 dni przed podaniem.

Przygotowaną zawiesinę można przechowywać w temperaturze 25°C nie dłużej niż 6 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko z zestawem trzyigłowym, który zawiera następujące elementy:

- fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 5 ml, zamknięta korkiem z chlorobutylu i kapsłem aluminiowym, zawierająca mikrokapsułki;
- strzykawka z bezbarwnego szkła zabezpieczona kapturkiem z bromobutylu z rozpuszczalnikiem;
- dwie igły Hypoint 20G TW 2 cale do przygotowania zawiesiny;
- igła Needle-Pro 20G TW 2 cale do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego.

Tekturowe pudełko z bezigłowym urządzeniem dostępu do fiolki, które zawiera następujące elementy:

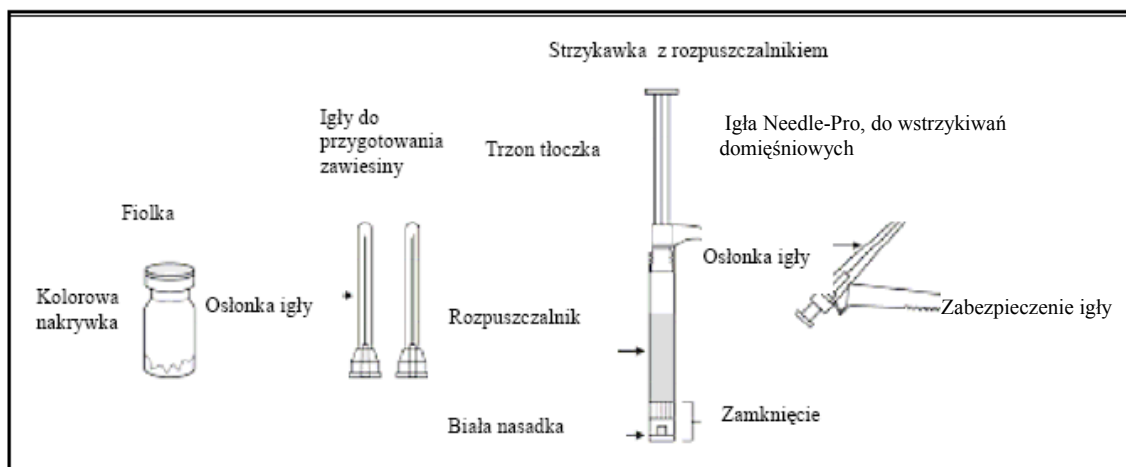
- fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 5 ml, zamknięta korkiem z chlorobutylu i kapsłem aluminiowym, zawierająca mikrokapsułki;
- strzykawka z bezbarwnego szkła zabezpieczona kapturkiem z bromobutylu z rozpuszczalnikiem;
- urządzenie Alaris SmartSite umożliwiające wprowadzenie rozpuszczalnika do fiolki i sporządzenie zawiesiny;
- 2 igły Needle-Pro do wstrzyknięcia domięśniowego:
 - igła 21G UTW 1 cal do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego;
 - igła 20G TW 2 cale do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego.

6.6 Szczegółne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcja użytkowania zestawu trzyigłowego

Do przygotowania zawiesiny produktu Rispolept Consta, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu w fiolkach, należy używać **wyłącznie** rozpuszczalnika znajdującego się w strzykawce dołączonej do opakowania. Zawiesinę należy podawać używając **wyłącznie odpowiedniej** igły (Needle-Pro) znajdującej się w tym zestawie. Nie wolno zastępować żadnego ze składników zestawu znajdującego się w opakowaniu.

Aby upewnić się, że pacjent otrzymał właściwą dawkę rysperydonu, należy podać mu całą zawartość fiolki. Podanie tylko części jej zawartości może być równoznaczne z faktem, że pacjent nie otrzyma właściwej dawki rysperydonu.



Przed przygotowaniem zawiesiny wyjąć opakowanie produktu Rispolept Consta z lodówki i pozostawić na czas, pozwalający osiągnąć temperaturę otoczenia.

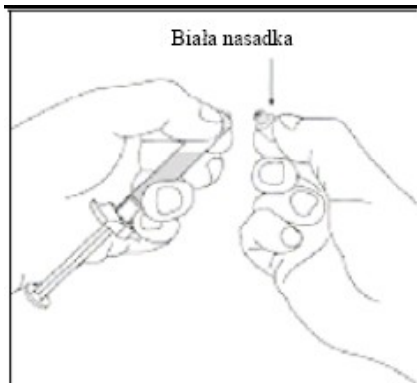
Zawartość opakowania:

- jedna fiolka zawierająca Rispolept Consta, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu,
- dwie igły Hypoint 20G TW 2 cale do przygotowania zawiesiny;
- jedna strzykawka zawierająca rozpuszczalnik dla produktu Rispolept Consta;
- jedna igła Needle-Pro 20G TW 2 cale, z zabezpieczeniem igły, do wstrzykiwań domięśniowych (do wstrzykiwań do **mięśnia pośladkowego**).

1. Oderwać kolorową nakrywkę z tworzywa sztucznego z fiolki.

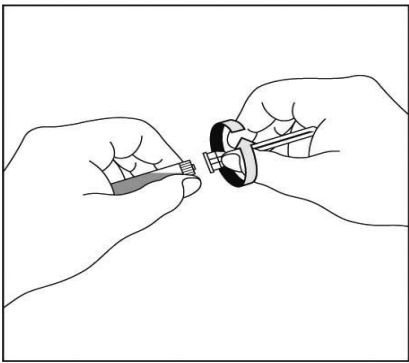


2. Otworzyć strzykawkę z rozpuszczalnikiem, łamiąc plombę na zamknięciu i zdjąć białą nakrywkę razem ze znajdującą się we wnętrzu nakrywką gumową.



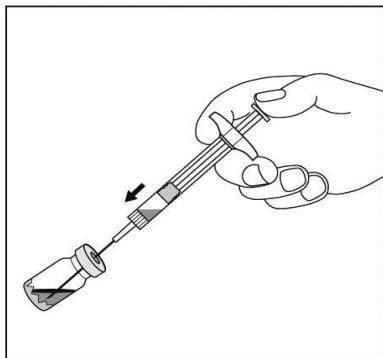
3. Zdjąć osłonkę z jednej z igieł do przygotowywania zawiesiny.

Trzymając strzykawkę i igłę w jednej linii, założyć igłę delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara na końcówkę strzykawki typu luer.



4. Zdjąć osłonkę z igły - nie obracać!

Wstrzyknąć do fiolki całą zawartość strzykawki zawierającej rozpuszczalnik.

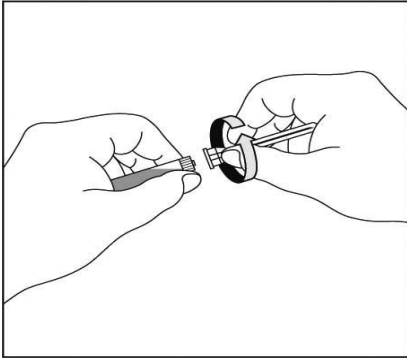


5. Wyjąć strzykawkę z igłą do przygotowywania zawiesiny z fiolki. Odkręcić igłę ze strzykawki i usunąć w odpowiedni sposób.

6. Zdjąć osłonkę z drugiej igły do przygotowywania zawiesiny.

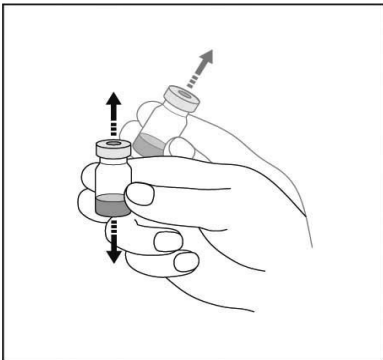
Trzymając pustą strzykawkę i igłę w jednej linii, założyć drugą igłę delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara na końcówkę strzykawki typu luer.

Nie należy teraz zdejmować osłonki z igły.



7. Wstrząsać fiolką intensywnie przez co najmniej 10 sekund, aby uzyskać jednorodną zawiesinę.

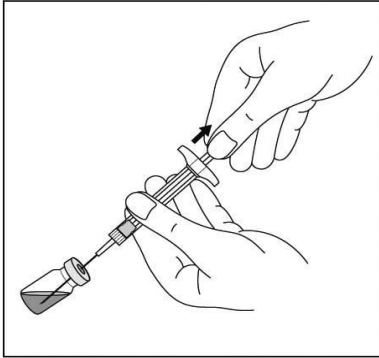
Zawiesina jest właściwie wymieszana, gdy jest jednorodna, gęsta, ma kolor mleka i mikrokapsułki są całkowicie rozproszone.



PO SPORZĄDZENIU ZAWIESINY, LEKU NIE WOLNO PRZECHOWYWAĆ, GDYŻ MOŻE SIĘ WYTRĄCAĆ OSAD.

8. Wziąć strzykawkę i zdjąć osłonkę z igły do przygotowywania zawiesiny – nie obracać. Wbić igłę do przygotowywania zawiesiny we fiolkę znajdującą się w pozycji pionowej.

Powoli pobierać zawiesinę z lekko pochylonej fiołki, tak jak to przedstawia rycina. Należy upewnić się, że cała zawartość fiołki jest pobierana do strzykawki.



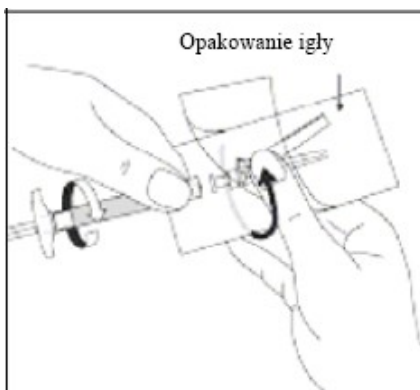
9. Wyjąć z fiołki strzykawkę z igłą do przygotowywania zawiesiny. Odkręcić igłę ze strzykawki i usunąć ją w odpowiedni sposób.

Oderwać część etykiety z fiołki w miejscu perforacji. Nakleić w celu identyfikacji oderwaną naklejkę na strzykawkę. Usunąć fiolkę w odpowiedni sposób.

10. Rozerwać do połowy opakowanie, w którym znajduje się igła Needle-Pro. Przytrzymać osłonkę przez plastikowe opakowanie.

Połączyć końcówkę typu luer zabezpieczenia igły ze strzykawką delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara. Przymocować solidnie igłę do końcówki zabezpieczenia igły, wciskając ją mocno i obracając w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.

Przygotować pacjenta do wstrzyknięcia



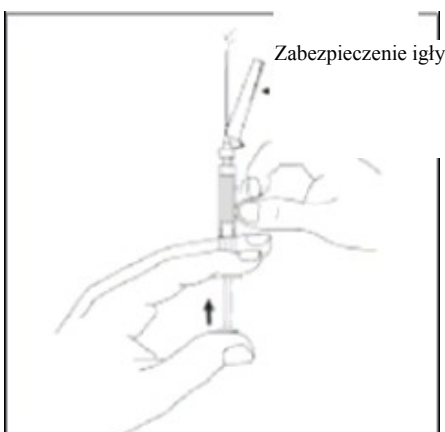
PRZED PODANIEM PRODUKTU RISPOLEPT CONSTA KONIECZNE JEST WSTRZAŚNIĘCIE LEKU W ZWIĄZKU Z MOŻLIWOŚCIĄ PONOWNEGO POJAWIENIA SIĘ OSADU PO SPORZĄDZENIU ZAWIESINY. NALEŻY ROZPUSZCZAĆ MIKROKAPSUŁKI W STRZYKAWCE INTENSYWNIE JĄ WSTRZĄSAJĄC.

11. Zdjąć osłonkę z igły - nie obracać osłonki, ponieważ mogłoby to spowodować obluźowanie się igły z zabezpieczenia igły.

Delikatnie postukać w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza przesunęły się w okolice końcówki.

Usunąć powietrze ze strzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki, trzymając ją w pozycji pionowej. Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki w górny zewnętrzny kwadrant pośladka pacjenta.

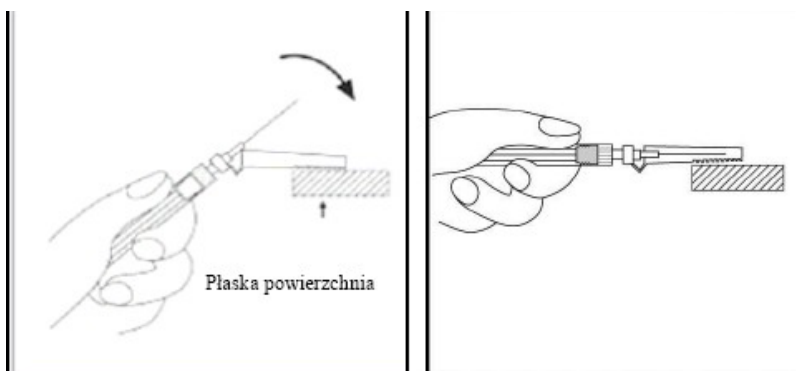
NIE PODAWAĆ DOŻYLNIE.



UWAGA: Aby nie dopuścić do ukłucia się zanieczyszczoną igłą:

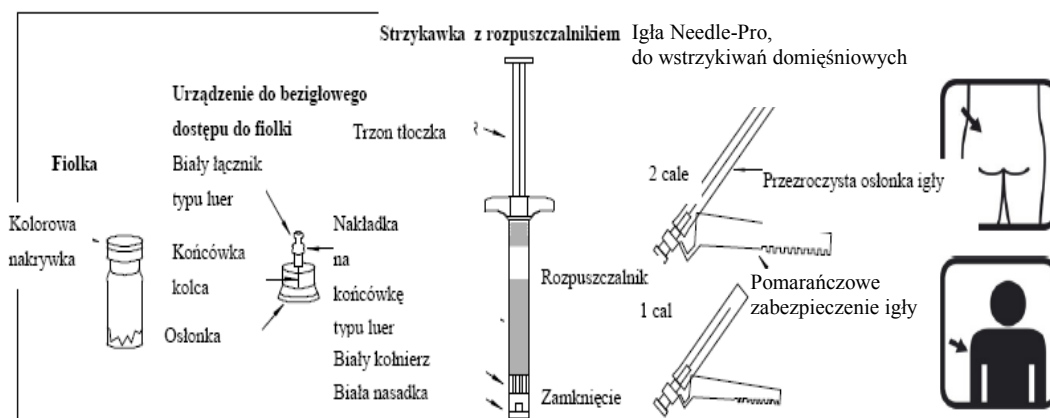
- nie odłączać umyślnie zabezpieczenia igły.
- nie próbować prostować igły ani zakładać zabezpieczenia igły, gdy igła jest skrzywiona lub uszkodzona.
- nie szarpać zabezpieczenia igły, ponieważ może to spowodować wysunięcie się igły.

12. Po wstrzyknięciu, wcisnąć igłę w zabezpieczenie igły. Należy zrobić to jedną ręką delikatnie naciskać zabezpieczenie igły o twardą płaską powierzchnię. W czasie naciskania igła mocno się zagłębia w zabezpieczeniu igły. Należy sprawdzić wzrokowo, czy igła całkowicie schowała się w zabezpieczeniu igły. Zabezpieczoną igłę usunąć w odpowiedni sposób.



Instrukcja użytkowania urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki.

Do przygotowywania zawiesiny produktu Rispolept Consta, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu w fiolkach, należy używać **wyłącznie** rozpuszczalnika znajdującego się w strzykawce dołączonej do opakowania. Zawiesinę należy podawać używając **wyłącznie** odpowiedniej igły do podania do mięśnia pośladkowego (igła 2 cale) lub do mięśnia naramiennego (igła 1cal) znajdujących się razem z lekiem w opakowaniu. Nie wolno zastępować żadnego ze składników zestawu znajdującego się w opakowaniu. Aby upewnić się, że pacjent otrzymał właściwą dawkę rysperydonu, należy podać mu całą zawartość fiolki. Podanie tylko części jej zawartości może być równoznaczne z faktem, że pacjent nie otrzyma właściwej dawki rysperydonu.



Przed przygotowaniem zawiesiny wyjąć opakowanie produktu Rispolept Consta z lodówki i pozostawić na czas, pozwalający osiągnąć temperaturę otoczenia.

Zawartość opakowania:

- jedna fiolka zawierająca Rispolept Consta, mikrokapsułki o przedłużonym działaniu;
- jedno urządzenie Alaris SmartSite do bezigłowego dostępu do fiolki i sporządzania zawiesiny;
- jedna strzykawka zawierająca rozpuszczalnik dla produktu Rispolept Consta;
- jedna igła Needle-Pro 20G TW 2 cale, z zabezpieczeniem igły, do wstrzykiwań domięśniowych (do wstrzykiwań do **mięśnia pośladkowego**);

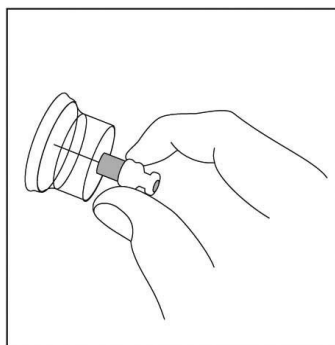
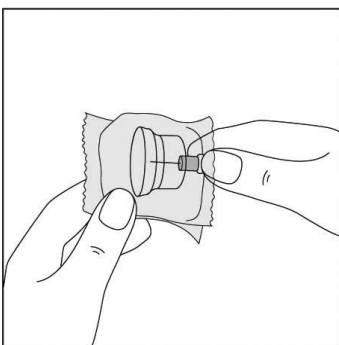
- jedna igła Needle-Pro 21G UTW 1 cal, z zabezpieczeniem igły, do wstrzykiwań domięśniowych (do wstrzykiwań do **mięśnia naramiennego**).

1. Oderwać kolorową nakrywkę z tworzywa sztucznego z fiolki.

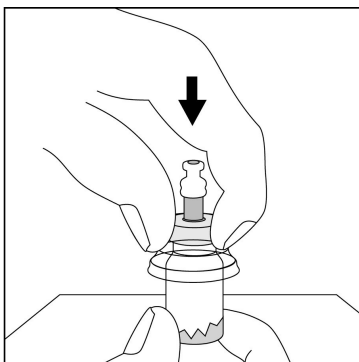


2. Rozerwać opakowanie zawierające urządzenie do bezigłowego dostępu do fiolki. Wyjąć urządzenie, trzymając za biały łącznik typu luer.

Nigdy nie dotykać kolca urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki.



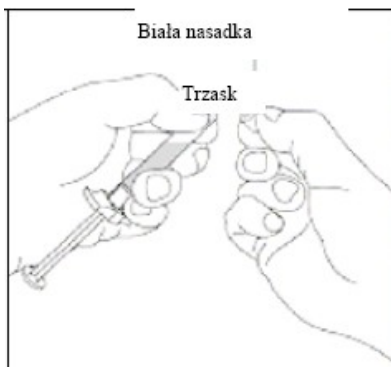
3. Postawić fiolkę na twardej powierzchni. Wcisnąć od góry kolec urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki w środek gumowego korka fiolki, aż urządzenie zatrzaśnie się bezpiecznie na szczycie fiolki.



4. Przed przyłączeniem do strzykawki przetrzeć miejsce połączenia urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki (niebieskie kółko) wybranym środkiem antyseptycznym.



5. Strzykawka z rozpuszczalnikiem ma białe zakończenie składające się z 2 części: białego kołnierza i gładkiej białej nasadki. Aby otworzyć strzykawkę należy trzymając za biały kołnierz **zerwać** białą nasadkę (**NIE NALEŻY PRZEKRĘCAĆ BIAŁEJ NASADKI**). Zdjąć białą nasadkę razem ze znajdującą się we wnętrzu gumową końcówką.

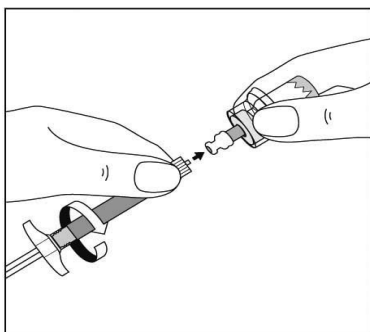


Podczas wszystkich etapów montażu należy trzymać strzykawkę wyłącznie za biały kołnierz znajdujący się na końcu strzykawki. Należy uważać, aby nie montować elementów zbyt forsownie. Zbyt forsowne łączenie może spowodować, że części składowe strzykawki mogą się poluzować z korpusu strzykawki.

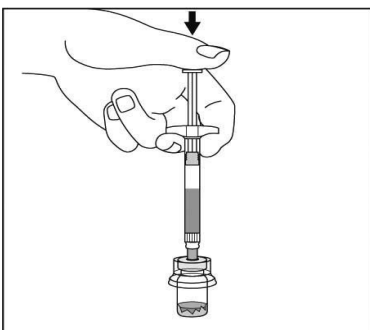
6. Trzymając strzykawkę za **biały kołnierz** należy włożyć i **docisnąć** koniec strzykawki w niebieskie kółko urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki i **przekręcić** ją ruchem zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aby zablokować połączenie strzykawki z urządzeniem do bezigłowego dostępu do fiolki (unikać zbyt forsownego ruchu).

Podczas złączania, przytrzymać osłonkę urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki, aby zapobiec jej obracaniu się.

Strzykawkę oraz urządzenie do bezigłowego dostępu do fiolki trzymać w jednej linii.

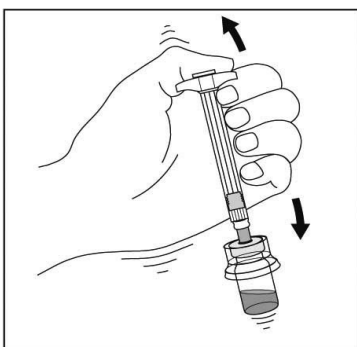


7. Wstrzyknąć do fiolki całą zawartość strzykawki zawierającej rozpuszczalnik.



8. Wstrząsać fiolką intensywnie, trzymając wciśnięty trzon tłoka kciukiem, przez co najmniej 10 sekund, w celu uzyskania jednorodnej zawiesiny.

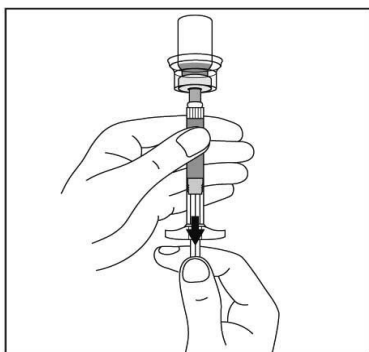
Zawiesina jest właściwie wymieszana, gdy jest jednorodna, gęsta, ma kolor mleka. Mikrokapsułki są widoczne w płynie, lecz nie pozostają w postaci niezmienionej.



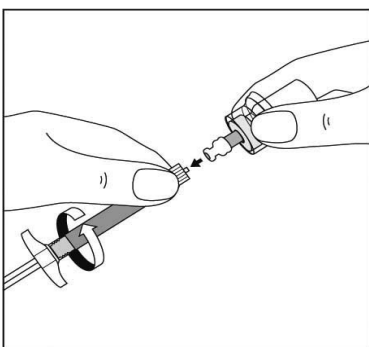
8. **PO SPORZĄDZENIU ZAWIESINY, LEKU NIE WOLNO PRZECHOWYWAĆ, GDYŻ MOŻE SIĘ WYTRĄCAĆ OSAD.**

9. Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać z fiolki do strzykawki całą objętość zawiesiny.

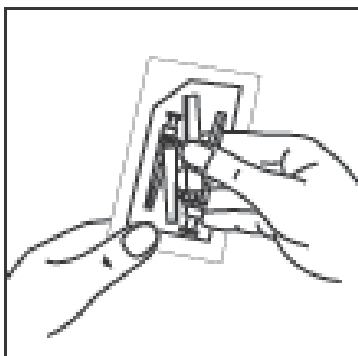
Oderwać część etykiety w miejscu perforacji i w celu identyfikacji nakleić oderwaną naklejkę na strzykawkę.



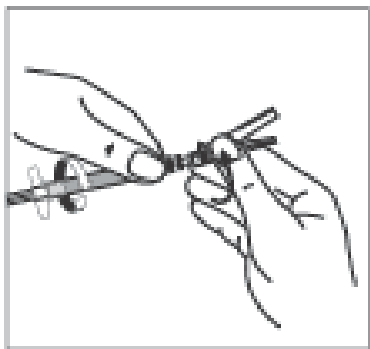
11. Trzymając za **biały kołnierz** strzykawki należy odkręcić strzykawkę od urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki. Usunąć zarówno fiolkę, jak i urządzenie do bezigłowego dostępu do fiolki we właściwy sposób.



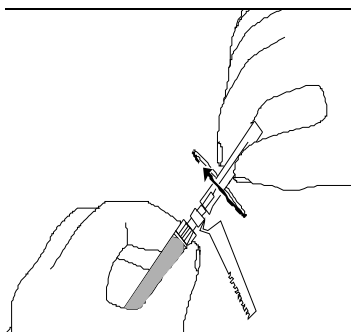
12. Otworzyć opakowanie z igłami i wybrać odpowiednią igłę. NIE dotykać części łączącej igłę, dotykać jedynie osłonkę igły:
- do wstrzyknięcia w MIĘSIEŃ POŚLADKOWY, użyć igłę **20G TW 2 cale** (dłuższa igła z **żółtą** końcówką).
 - do wstrzyknięcia w MIĘSIEŃ NARAMIENNY, użyć igłę **21G UTW 1 cal** (krótsza igła z **zieloną** końcówką).



13. Trzymając strzykawkę za **biały kołnierz**, połączyć końcówkę typu luer pomarańczowego zabezpieczenia igły delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara ze strzykawką.

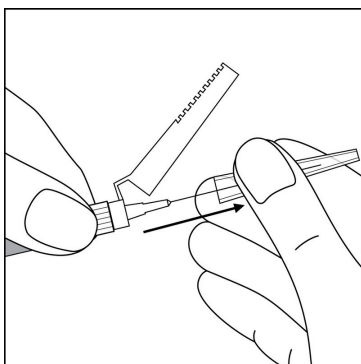


14. Trzymając strzykawkę nadal za **biały kołnierz** należy chwycić za przezroczystą osłonkę igły i przymocować solidnie igłę do końcówki pomarańczowego zabezpieczenia igły, wciskając i przekręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.



15. PRZED PODANIEM PRODUKTU RISPOLEPT CONSTA KONIECZNE JEST WSTRZĄSIĘCIE LEKU W ZWIĄZKU Z MOŻLIWOŚCIĄ PONOWNEGO POJAWIENIA SIĘ OSADU PO SPORZĄDZENIU ZAWIESINY. NALEŻY ROZPUSZCZAĆ MIKROKAPSUŁKI W STRZYKAWCE INTENSYWNIIE JĄ WSTRZĄSAJĄC.

16. Trzymając strzykawkę za **biały kołnierz** należy zdjąć przezroczystą osłonkę z igły. **NIE PRZEKRĘCAĆ** osłonki, ponieważ połączenia typu luer mogłyby się obluzować.



17. Delikatnie postukać w strzykawkę tak, aby przesunąć pęcherzyki powietrza do końcówki strzykawki.

Usunąć powietrze ze strzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka strzykawki, trzymając ją w pozycji pionowej. Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki domięśniowo w wybrany mięsień pośladkowy lub naramienny pacjenta. Wstrzyknięcie w mięsień pośladkowy należy dokonać w górny zewnętrzny kwadrant pośladka.

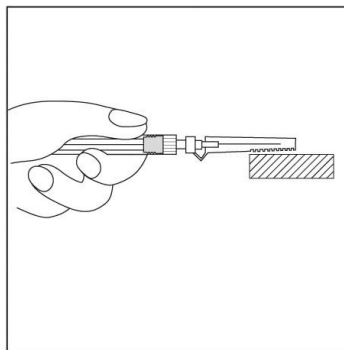
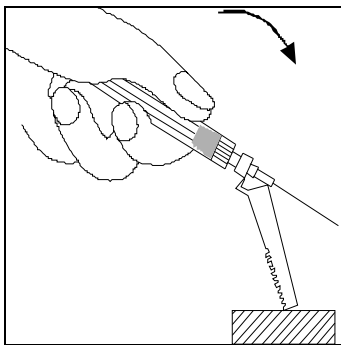
NIE PODAWAĆ DOŻYLNIE



UWAGA: Aby nie dopuścić do ukłucia się zakażoną igłą:

- nie wciskać igły w zabezpieczenie igły gołymi rękoma.
- nie odłączać umyślnie zabezpieczenie igły.
- nie próbować prostować igły ani zakładać zabezpieczenia igły, gdy igła jest skrzywiona lub uszkodzona.
- nie szarpać zabezpieczenia igły, ponieważ może to spowodować wysunięcie się igły.

18. Po wstrzyknięciu, wcisnąć jedną ręką igłę w pomarańczowe zabezpieczenie igły. Należy jedną ręką DELIKATNIE naciskać pomarańczowe zabezpieczenie igły o twardą płaską powierzchnię. W czasie naciskania pomarańczowego zabezpieczenia igły, igła mocno się w nim zagłębia. Przed usunięciem igły, należy sprawdzić wzrokowo, czy igła całkowicie schowała się w pomarańczowym zabezpieczeniu igły. Usunąć igłę w odpowiedni sposób. Usunąć również drugą (nieużywaną) igłę dostarczoną w opakowaniu.



Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Pozwolenie nr 10581 – Rispolept Consta, 37,5 mg mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

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

22.05.2007/08.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO