

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risperat, 1 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Substancje pomocnicze: aspartam (E951), sorbitol (E420)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Okrągłe, lekko wypukłe, różowe, marmurkowe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Risperat jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Risperat jest wskazany w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schizofrenia

Dorośli

Risperat może być podawany raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę.

Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną lub w razie konieczności indywidualnie dostosowywana. U większości pacjentów optymalna dawka terapeutyczna wynosi od 4 do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca.

Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności, mogą natomiast zwiększać częstość objawów pozapiramidowych. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie należy ich stosować.

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosowywać indywidualnie i zwiększać o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania rysperydonu w leczeniu schizofrenii u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Dorośli

Risperat należy podawać raz na dobę; dawka początkowa wynosi 2 mg. W razie konieczności dawkę należy zwiększać o 1 mg na dobę nie częściej niż raz na dobę. U każdego pacjenta można dostosować dawki rysperydonu w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od skuteczności i tolerancji. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 6 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych.

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

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosowywać indywidualnie i zwiększać o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania rysperydonu u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych ze względu na brak danych dotyczących skuteczności.

Uporczywa agresja u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego otępieniem typu alzheimerowskiego
Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać o 0,25 mg dwa razy na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Niektórzy pacjenci mogą jednak wymagać przyjmowania dawek do 1 mg dwa razy na dobę.

Produktu Risperat nie należy stosować dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego. Pacjentów należy poddawać regularnej i częstej ocenie, rozważając potrzebę dalszego leczenia.

Zaburzenia zachowania

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 18 lat

Dla osób o masie ciała 50 kg lub większej zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można indywidualnie modyfikować, zwiększając ją o 0,5 mg na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Dla większości pacjentów optymalna dawka wynosi 1 mg raz na dobę. Jednak u niektórych pacjentów najlepsze wyniki uzyskuje się stosując dawkę 0,5 mg raz na dobę, zaś u innych dawkę 1,5 mg raz na dobę.

Dla osób o masie ciała mniejszej niż 50 kg zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można indywidualnie dostosowywać, zwiększając ją o 0,25 mg na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. U większości pacjentów optymalna dawka wynosi 0,5 mg raz na dobę. Jednak u niektórych pacjentów najlepsze wyniki uzyskuje się stosując dawkę 0,25 mg raz na dobę, zaś u innych dawkę 0,75 mg raz na dobę.

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych objawowo, kontynuację leczenia rysperydonem należy weryfikować i uzasadniać aktualnym stanem pacjenta.

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

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek eliminacja czynnej frakcji przeciwpsychotycznej jest wolniejsza niż u osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenie w osoczu wolnej frakcji rysperydonu jest zwiększone.

Niezależnie od wskazania terapeutycznego, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby dawkę początkową oraz następne dawki należy zmniejszyć o połowę i stosować wolniejsze zwiększanie dawki.

Risperat należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Risperat jest przeznaczony do podawania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

Nie należy otwierać blistra do czasu przyjęcia leku. W celu odsłonięcia tabletki należy otworzyć blister, unosząc krawędź folii i odrywając ją. Tabletki nie należy wyciskać z folii, gdyż może się połamać. Tabletkę należy następnie wyjąć z blistra suchymi rękami i niezwłocznie położyć ją na języku. Tabletkę rozpuszcza się w ciągu kilku sekund. Można użyć wody do popicia. Nie należy podejmować prób dzielenia tabletki.

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

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon

Jeśli jest to uzasadnione medycznie, zaleca się stopniowe wycofywanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia rysperydonem. Podczas zamiany leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na leczenie rysperydonem, produkt Risperat należy podać zamiast następnego planowego wstrzyknięcia. Okresowo należy rozważać konieczność dalszego podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Śmiertelność ogólna

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, śmiertelność pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, była większa niż w grupie placebo. W kontrolowanych placebo badaniach rysperydonu w tej populacji częstość zgonów wynosiła 4,0% u pacjentów leczonych rysperydonem w porównaniu z 3,1% u pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans (przy przedziale ufności 95%) wynosił 1,21 (0,7; 2,1). Średnia wieku zmarłych pacjentów wynosiła 86 lat (przedział od 67 do 100 lat).

Jednoczesne stosowanie furosemidu

W kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, większą śmiertelność obserwowano w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid (7,3%; średnia wieku 89 lat, zakres od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średnia wieku 84 lata, zakres od 70 do 96 lat) lub samym furosemidem (4,1%; średnia wieku 80 lat, zakres od 67 do 90 lat). Zwiększoną śmiertelność pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Podobnej zależności nie obserwowano w przypadku jednoczesnego stosowania rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (głównie tiazydowymi w małych dawkach).

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

Niepożądane zdarzenia dotyczące krążenia mózgowego (ang. Cerebrovascular Adverse Events, CVAE)

W kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem częstość zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (takich jak udar mózgu, również zakończony zgonem, a także przemijający napad niedokrwienności) była znacząco większa (około 3-krotnie) u pacjentów leczonych rysperydonem niż u pacjentów otrzymujących placebo. Średnia wieku pacjentów obydwu grup wynosiła 85 lat (zakres od 73 do 97 lat). Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo, przeprowadzonych głównie u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z otępieniem wykazały, że zdarzenia niepożądane dotyczące układu mózgowo-naczyniowego (łącznie ciężkie i nieciężkie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych rysperydonem oraz u 1,2% (8/712) pacjentów, którym podawano placebo. Iloraz szans (przy przedziale ufności 95%) wynosił 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizm zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych lub innych populacji. Rysperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka dla udaru mózgu.

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

Lekarzom zaleca się ocenę ryzyka i korzyści ze stosowania rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka dla udaru. Pacjentów i ich opiekunów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych incydentów naczyniowo-mózgowych. Objawami tymi mogą być nagłe osłabienie lub drętwienie twarzy, rąk lub nóg i zaburzenia mowy lub widzenia. Należy możliwie szybko rozważyć wszystkie opcje leczenia, włącznie z odstawieniem rysperydonu.

Rysperydon należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego otępieniem typu alzheimerowskiego, wspierając metody niefarmakologiczne, które miały ograniczoną skuteczność lub jej nie miały, a także gdy istnieje potencjalne ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla siebie lub dla innych.

Należy systematycznie oceniać zarówno stan pacjenta, jak i potrzebę dalszego leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Na skutek blokowania receptorów alfa rysperydon może powodować niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza podczas początkowego zwiększania dawki. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze podczas jednoczesnego stosowania rysperydonu i leków przeciwnadciśnieniowych. Rysperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (np. niewydolnością serca, zawałem mięśnia sercowego, zaburzeniami przewodzenia, odwodnieniem, hipowolemią lub zaburzeniami krążenia mózgowego) i zwiększać dawkę stopniowo, zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2). W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Stosowanie produktów leczniczych hamujących receptory dopaminowe wiąże się z występowaniem późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza mięśni języka i (lub) mięśni twarzy. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka dla późnych dyskinez. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia przeciwpsychotycznego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia przeciwpsychotycznego złośliwego zespołu neuroleptycznego, który charakteryzuje się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. 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 przepisывania leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, 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 pacjentów obydwu grup może występować większe ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; pacjentów tych wyłączono z badań klinicznych. Do objawów zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne mogą należeć: splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

Hiperglikemia

W bardzo rzadkich przypadkach podczas leczenia rysperydonem opisywano wystąpienie hiperglikemii lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. Pacjenci z cukrzycą i pacjenci z czynnikami ryzyka dla cukrzycy muszą być odpowiednio kontrolowani.

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. Wprawdzie nie wykazano dotychczas w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku. Rysperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej hiperprolaktynemią i u pacjentów z guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, rysperydon należy przepisywać ostrożnie pacjentom

z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, bradykardią lub zaburzeniami równowagi elektrolitowej (hipokaliemią i hipomagnezemią) ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca. Ostrożność należy także zachować w przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami, które wydłużają odstęp QT.

Drgawki

Rysperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżać próg drgawkowy.

Priapizm

Podczas leczenia rysperydonem może wystąpić priapizm na skutek działania blokującego receptor alfa-adrenergiczny.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do zmniejszania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania rysperydonu pacjentom, u których mogą wystąpić warunki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np. wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

Dzieci i młodzież

Przed przepisaniem rysperydonu dzieciom i młodzieży z zaburzeniami zachowania należy przeprowadzić dokładną analizę fizycznych i społecznych przyczyn zachowań agresywnych, takich jak ból czy niewłaściwe wymagania środowiskowe.

Działanie sedatywne rysperydonu w tej populacji należy dokładnie obserwować ze względu na możliwy wpływ na zdolność uczenia. Zmiana czasu podawania rysperydonu może zmniejszyć wpływ sedacji na koncentrację u dzieci i młodzieży.

Podawanie rysperydonu wiąże się z umiarkowanym zwiększeniem masy ciała i wartości wskaźnika masy ciała (BMI). Zmiany wzrostu stwierdzone w długotrwałych, otwartych badaniach rozszerzonych mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Wpływ długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany.

Ze względu na możliwość wpływu przedłużonej hiperprolaktynemii na wzrastanie i dojrzewanie płciowe dzieci i młodzieży należy rozważyć regularną ocenę kliniczną stanu endokrynologicznego pacjenta, obejmującą pomiary wzrostu, masy ciała, dojrzewania płciowego, kontrolę występowania menstruacji i innych potencjalnych działań związanych z prolaktyną.

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

Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Substancje pomocnicze

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawierają aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny.

Mogą być szkodliwe dla pacjentów z fenyloketonurią.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawierają sorbitol (składnik aromatu miętowego i aromatu mięty pieprzowej). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji fruktozy nie powinni go przyjmować.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przepisywania rysperydonu razem z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwartmniczne klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), leki

przeciwwytrzymne klasy III (np. amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (takie jak amitryptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (takie jak maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (takie jak chinina i meflochina) oraz leki, które powodują zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemię i hipomagnezmię), bradykardię lub hamujące metabolizm rysperydonu w wątrobie. Poniższa lista ma charakter informacyjny i nie jest wyczerpująca.

Możliwość wpływu rysperydonu na inne leki

Ze względu na zwiększone ryzyko sedacji rysperydon należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi ośrodkowo, zwłaszcza zawierającymi alkohol, opioidy, leki przeciwhistaminowe oraz benzodiazepiny.

Rysperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie uznane jest za konieczne, zwłaszcza w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obydwu leków.

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

Rysperydon nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na parametry farmakokinetyczne litu, kwasu walproinowego, digoksyny lub topiramatu.

Możliwość wpływu innych leków na rysperydon

Wykazano, że karbamazepina zmniejsza stężenie w osoczu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu. Podobne działania można zaobserwować podczas stosowania innych produktów indukujących enzym wątrobowy CYP3A4 oraz glikoproteinę P, takich jak ryfampicyna, fenytoina i fenobarbital. W przypadku rozpoczynania lub przerywania leczenia karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi CYP3A4 i (lub) glikoproteinę (P-gp), lekarz powinien ponownie określić dawkowanie rysperydonu.

Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory izoenzymu CYP2D6, zwiększają stężenie rysperydonu w osoczu, ale również w mniejszym stopniu jego frakcji przeciwpsychotycznej. Oczekuje się, że inne inhibitory CYP2D6, takie jak chinidyna, mogą wpływać w podobny sposób na stężenia rysperydonu w osoczu. W przypadku rozpoczynania lub przerywania leczenia skojarzonego fluoksetyną lub paroksetyną z rysperydonem, lekarz powinien ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu.

Werapamil, inhibitor CYP3A4 i P-gp, zwiększa stężenie rysperydonu w osoczu.

Galantamina i donepezyl nie wpływają w sposób istotny klinicznie na parametry farmakokinetyczne rysperydonu i czynną frakcję przeciwpsychotyczną rysperydonu.

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre beta-adrenolityki mogą zwiększać stężenie w osoczu rysperydonu, ale nie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Amitryptylina nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu lub czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Cymetydyna i ranitydyna zwiększają dostępność biologiczną rysperydonu, ale jedynie w minimalnym stopniu wpływają na czynną frakcję przeciwpsychotyczną. Erytromycyna, inhibitor CYP3A4, nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani na czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np. metylofenidatu) z rysperydonem u dzieci i młodzieży nie zmienia farmakokinetyki ani skuteczności rysperydonu.

Zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, otrzymujących jednocześnie furosemid, patrz punkt 4.4.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu z paliperydonem, gdyż paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu i takie połączenie może prowadzić do dodatkowej ekspozycji na czynną frakcję psychotyczną.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w ciąży. Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że stosowanie rysperydonu w ostatnim trymestrze ciąży powodowało odwracalne zaburzenia neurologiczne o charakterze pozapiramidowym u noworodka. Z tego względu należy uważnie obserwować noworodki.

Rysperydon nie wykazywał działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, ale obserwowano inne rodzaje toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko takiego działania u ludzi nie jest znane. Z tego względu rysperydon należy stosować w ciąży jedynie w przypadku bezwzględnej konieczności. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia w okresie ciąży, leku nie należy odstawiać w sposób nagły.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach rysperydon i 9-hydroksyrysperydon, przenikają do mleka. Wykazano, że obydwa związki przenikają również w małych ilościach do mleka kobiecego. Brak dostępnych danych dotyczących działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt tego względu należy ocenić przewagę korzyści z karmienia piersią wobec potencjalnego zagrożenia dla dziecka.

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

Rysperydon może w niewielkim lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych do czasu ustalenia indywidualnej reakcji na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi z częstością $\geq 10\%$) są parkinsonizm, ból głowy oraz bezsenność.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zastosowano 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 częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane leku uporządkowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania:

Badania diagnostyczne

Często	Zwiększenie stężenia prolaktyny ^a , zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w EKG, zmiany w zapisie EKG, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie temperatury ciała, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności kinezy kreatynowej we krwi
Rzadko	zmniejszenie temperatury ciała

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często	niedokrwistość, trombocytopenia
Rzadko	granulocytopenia
Nieznana	agranulocytoza

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	parkinsonizm ^b , ból głowy
Często	akatyzyja ^b , zawroty głowy, drżenie ^b , dystonia ^b , senność, sedacja, letarg, dyskineza ^b
Niezbyt często	brak reakcji na bodźce, utrata przytomności, omdlenie, zmniejszony poziom świadomości, zdarzenie mózgowo-naczyniowe, przemijający napad niedokrwienności, dyzartria, zaburzenia uwagi, nadmierna senność, zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała, zaburzenia równowagi, późne dyskinezy, zaburzenia mowy, zaburzenia koordynacji, niedoczulica
Rzadko	złośliwy zespół neuroleptyczny, śpiączka cukrzycowa, zaburzenia krążenia mózgowego, niedokrwienie mózgu, zaburzenia ruchu

Zaburzenia oka

Często	niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie spojówek, przekrwienie oczu, wydzielina z oczu, obrzęk oka, suchość spojówek, zwiększone łzawienie, światłowstręt
Rzadko	zmniejszona ostrość widzenia, uciekanie gałek ocznych, jaskra

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	ból ucha, szumy uszne
----------------	-----------------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często	dusznosc, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani
Niezbyt często	świszczący oddech, zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, zaburzenia oddychania, rżenie, przekrwienie dróg oddechowych, dysfonia
Rzadko	zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	wymioty, biegunka, zaparcie, nudności, ból brzucha, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku
Niezbyt często	zaburzenia połykania, zapalenie błony śluzowej żołądka, nieotrzymanie kału, guz kałowy
Rzadko	niedrożność jelit, zapalenie trzustki, obrzęk warg, zapalenie czerwieni wargowej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często	mimowolne oddawanie moczu
Niezbyt często	bolesne lub trudne oddawanie moczu, nieotrzymanie moczu, częstomocz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często	wysypka, rumień
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, zmiany skórne, zaburzenia skóry, świąd, trądzik, odbarwienie skóry, łysienie, łojotokowe zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne rogowacenie
Rzadko	łupież

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	ból stawów, ból pleców, ból kończyn
--------	-------------------------------------

Niezbyt często	osłabienie mięśni, ból mięśni, ból szyi, obrzęk stawów, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego w klatce piersiowej
Rzadko	rabdomioliza

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
--------	---

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często	zwiększone łaknienie, zmniejszone łaknienie
Niezbyt często	jadłowstręt, nadmierne pragnienie
Bardzo rzadko	kwasica cukrzycowa
Nieznana	zatrucie wodne

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często	zapalenie płuc, grypa, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych
Niezbyt często	zapalenie zatok, zakażenie wirusowe, zakażenie ucha, zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie ucha środkowego, zakażenie oka, miejscowe zakażenie, pasożytnicze zapalenie skóry, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, grzybica paznokci
Rzadko	przewlekłe zapalenie ucha środkowego

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, uderzenia gorąca
----------------	---

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, astenia, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często	obrzęk twarzy, zaburzenia chodu, nieprawidłowe samopoczucie, spowolnienie, choroba grypopodobna, pragnienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze
Rzadko	uogólniony obrzęk, hipotermia, zespół odstawienia, uczucie zimna w kończynach

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często	nadwrażliwość
Rzadko	nadwrażliwość na lek
Nieznana	reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko	żółtaczka
--------	-----------

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często	brak miesiączki, zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia wzwodu, zaburzenia wytrysku, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, upławy
Nieznana	priapizm

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często	bezsenna
Często	niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu
Niezbyt często	stan splątania, mania, zmniejszenie libido, apatia, nerwowość
Rzadko	brak orgazmu, stępienie uczuć

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

^b Mogą wystąpić zaburzenia pozapiramidowe: parkinsonizm (nadmierne wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykineza, hipokineza, maskowaty wyraz twarzy, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła), akatyzja

(akatyzyja, niepokój ruchowy, hyperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżenie, dyskineza (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoz, atetoz i drgawki kloniczne mięśni), dystonia. Dystonia obejmuje dystonię, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręć szyi, mimowolne skurcze mięśni, skurcze mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękoscisk. Drżenie obejmuje drżenie i spoczynkowe drżenie w chorobie Parkinsona. Należy zauważyć, że wymieniono szerokie spektrum objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe.

Poniżej przedstawiono listę dodatkowych działań niepożądanych związanych z rysperydonem, które rozpoznano jako działania niepożądane podczas badań klinicznych dotyczących długo działającego rysperydonu w postaci iniekcji, lecz które nie zostały określone jako działania niepożądane w badaniach klinicznych postaci doustnej rysperydonu. Z tabeli wykluczono działania niepożądane, swoiście związane ze składem lub drogą podania długo działającego rysperydonu w postaci iniekcji. Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania długo działającego rysperydonu w postaci iniekcji, ale nie postaci doustnej, uporządkowane wg klasyfikacji układów i narządów:

Badania diagnostyczne

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

Zaburzenia serca

bradykardia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

neutropenia

Zaburzenia układu nerwowego

parestezje, drgawki

Zaburzenia oka

kurcz powiek

Zaburzenia ucha i błędnika

zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Zaburzenia żołądka i jelit

ból zęba, kurcz języka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

egzema

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

ból pośladków

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

upadek

Zaburzenia naczyniowe

nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

ból

Zaburzenia psychiczne

depresja

Działania związane z klasą leków

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu opisywano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT. Do innych działań dotyczących serca, związanych z klasą leków i opisywanych dla leków przeciwpsychotycznych, które wydłużają odstęp QT należą: komorowe zaburzenia rytmu serca, migotanie komór, tachykardia komorowa, nagły zgon, zatrzymanie czynności serca i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Zwiększenie masy ciała

Stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią, otrzymujących rysperydon i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o co najmniej 7% masy początkowej porównywano na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo. Stwierdzono statystycznie częstsze zwiększenie masy ciała w grupie otrzymującej rysperydon (18%) niż w grupie otrzymującej placebo (9%). Połączone dane z trwających 3 tygodnie, kontrolowanych placebo badań z udziałem dorosłych pacjentów z ostrą manią, częstość występowania zwiększenia masy ciała co najmniej o 7% w momencie zakończenia badania był porównywalna w grupie otrzymującej rysperydon (2,5%) oraz w grupie placebo (2,4%) i był nieznacznie większy w aktywnej grupie kontrolnej (3,5%).

W długotrwałych badaniach u dzieci i młodzieży z zaburzeniami zachowania i innymi zachowaniami destrukcyjnymi stwierdzono zwiększenie masy ciała średnio o 7,3 kg po 12 miesiącach leczenia. Oczekiwane zwiększenie masy ciała dla zdrowych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi 3 do 5 kg rocznie. U dziewcząt w wieku od 12 do 16 lat tempo zwiększenia masy ciała wynosi od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców około 5 kg rocznie.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Niżej opisano działania niepożądane leku, które występują częściej u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem lub u dzieci niż u osób dorosłych:

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem

U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem działaniami niepożądanymi opisywanymi w badaniach klinicznych były: przemijający napad niedokrwienny, występujący z częstością 1,4% oraz zdarzenie mózgowo-naczyniowe, występujące z częstością 1,5%. Ponadto następujące działania niepożądane występowały u co najmniej 5% pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w innych populacjach osób dorosłych: zakażenie dróg moczowych, obrzęk obwodowy, letarg i kaszel.

Dzieci i młodzież

Następujące działania niepożądane występowały u co najmniej 5% pacjentów pediatrycznych (w wieku od 5 do 17 lat) i z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż obserwowana w badaniach klinicznych osób dorosłych: senność/uspokojenie polekowe, uczucie zmęczenia, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączka, drżenie, biegunka i mimowolne oddawanie moczu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania wynikają zasadniczo z nasilenia znanych działań farmakologicznych rysperydonu. Należą do nich senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i objawy pozapiramidowe. W przypadku przedawkowania opisywano wydłużenie odstępu QT i drgawki. Przedawkowanie stosowanych jednocześnie rysperydonu i paroksetyny powodowało zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*.

W przypadku ostrego przedawkowania należy brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami.

Leczenie

Należy utrzymywać drożność dróg oddechowych i zapewnić odpowiednią podaż tlenu. Należy rozważyć płukanie żołądka (po wykonaniu intubacji, jeżeli pacjent jest nieprzytomny) i podanie węgla aktywowanego razem z lekiem przeczyszczającym, jeśli od zażycia leku nie upłynęła więcej niż 1 godzina. Należy natychmiast rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym kontrolowaniem zapisu elektrokardiograficznego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca.

Nie ma specjalnej odtrutki dla rysperydonu, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie tętnicze i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi metodami, takimi jak dożylnie podawanie płynów i (lub) leków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać lek przeciwholinergiczny. Do czasu ustąpienia objawów przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpsychotyczne

Kod ATC: N05AX08

Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o wyjątkowych właściwościach. Wykazuje duże powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT₂ i dopaminowych D₂. Wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i w mniejszym stopniu z receptorami histaminowymi H₁ oraz alfa-2- adrenergicznymi. Rysperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Rysperydon, jako silny antagonist receptorów D₂, działa skutecznie na objawy pozytywne schizofrenii, jednak słabiej hamuje czynności ruchowe i wykazuje słabsze działanie kateptyczne niż konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne. Dominujące antagonistyczne działanie na receptory serotoninowe może zmniejszać podatność na pozapiramidowe działania niepożądane i rozszerzać działanie terapeutyczne na negatywne i afektywne objawy schizofrenii.

Działania farmakodynamiczne

Schizofrenia

Skuteczność rysperydonu w krótkotrwałym leczeniu schizofrenii ustalono w czterech badaniach, trwających od 4 do 8 tygodni, do których włączono 2500 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym dawki rysperydonu zwiększano do 10 mg/dobę i podawano dwa razy na dobę, rysperydon był bardziej skuteczny niż placebo wg Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej (ang. BPRS - Brief Psychiatric Rating Scale). W 8-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem czterech stałych dawek rysperydonu (2, 6, 10 i 16 mg/dobę, podawanych dwa razy na dobę) stwierdzono, że wszystkie cztery grupy wykazują lepsze wyniki w Skali Zespołu Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale) w porównaniu z placebo. W 8-tygodniowym badaniu porównującym dawki, w którym zastosowano pięć stałych dawek rysperydonu (1, 4, 8, 12 i 16 mg/dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono lepsze wyniki w skali PANSS w grupach otrzymujących rysperydon w dawkach 4, 8 i 16 mg/dobę niż w grupie otrzymującej 1 mg/dobę. W 4-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym porównania dawek, w którym zastosowano dwie stałe dawki rysperydonu (4 i 8 mg/dobę, podawane raz na dobę), obie grupy uzyskały lepsze wyniki w skali PANSS w porównaniu z placebo, łącznie z całkowitym wynikiem PANSS i miarą odpowiedzi (>20% zmniejszenia całkowitego wyniku PANSS). W ramach dłuższego badania, dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, spełniających w większości kryteria DSM-IV dla schizofrenii i stabilnych klinicznie od co najmniej 4 tygodni w okresie przyjmowania leku przeciwpsychotycznego, przydzielono losowo do grup otrzymujących od 2 do 8 mg rysperydonu na dobę lub haloperydol. Pacjentów obserwowano przez rok do 2 lat, czy nie występują nawroty choroby. U pacjentów otrzymujących rysperydon stwierdzono znacząco dłuższy czas do wystąpienia nawrotu, niż u pacjentów otrzymujących haloperydol.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Skuteczność rysperydonu w monoterapii ostrych epizodów maniakalnych związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I wykazano w trzech kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, w których udział wzięło około 820 pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I wg kryteriów DSM-IV. W badaniach tych wykazano znacząco większą skuteczność rysperydonu w dawce od 1 do 6 mg/dobę (w dwóch badaniach dawka początkowa 3 mg, a w jednym badaniu 2 mg) od placebo w odniesieniu do wcześniej ustalonego punktu końcowego, tzn. zmiany w stosunku do wyniku początkowego w skali manii Younga (ang. YMRS - Young Mania Rating Scale) w trzecim tygodniu leczenia. Wtórne wyniki skuteczności były zasadniczo zgodne z wynikami pierwotnymi. Odsetek pacjentów, u których po 3 tygodniach zanotowano zmniejszenie o co najmniej 50% łącznego wyniku YMRS w stosunku do wyniku początkowego, był znacząco większy w grupie otrzymującej rysperydon niż w grupie placebo. Jedno z badań obejmowało grupę otrzymującą haloperydol oraz zastosowano w nim 9-tygodniową fazę podtrzymującą z podwójnie ślełą próbą. Skuteczność utrzymywała się przez cały 9-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS wskazywała na ciągłą poprawę i w 12. tygodniu była porównywalna dla rysperydonu i haloperydolu.

Skuteczność rysperydonu podawanego ze środkami stabilizującymi nastrój w leczeniu ostrej manii wykazano w dwóch 3-tygodniowych badaniach z podwójnie ślełą próbą, obejmujących około 300 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I. W jednym 3-tygodniowym badaniu wykazano, że rysperydon w dawce od 1 do 6 mg/dobę, z dawką początkową 2 mg/dobę podawaną z litem lub walproinianem, zapewniał lepszy wynik niż sam lit lub walproinian w odniesieniu do określonego wcześniej punktu końcowego, tzn. zmiany całkowitego wyniku w skali YMRS w trzecim tygodniu leczenia względem wartości początkowej. W drugim 3-tygodniowym badaniu rysperydon podawany w dawce od 1 do 6 mg/dobę, z początkową dawką 2 mg/dobę w skojarzeniu z litem, walproinianem lub karbamazepiną, nie zmniejszał wyniku w skali YMRS bardziej skutecznie niż sam lit, walproinian lub karbamazepina. Niepowodzenie tego badania można wyjaśnić pobudzeniem przez karbamazepinę klirensu rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu, co spowodowało osiągnięcie mniejszych niż terapeutyczne stężeń obu związków. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę otrzymującą karbamazepinę, rysperydon w skojarzeniu z litem lub walproinianem skuteczniej niż sam lit lub walproinian zmniejszał wynik w skali YMRS.

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem

Skuteczność rysperydonu w leczeniu zaburzeń psychicznych i zachowania w otępieniu (ang. BPSD - Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia), obejmujących zaburzenia zachowania, takie jak agresja, pobudzenie, psychoza, nadmierna aktywność i zaburzenia afektywne, wykazano w trzech kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 1150 pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W jednym z badań zastosowano stałe dawki rysperydonu, wynoszące 0,5, 1 i 2 mg/dobę. W dwóch badaniach z dawką elastyczną grupy otrzymywały rysperydon w zakresie dawek od 0,5 do 4 mg/dobę oraz od 0,5 do 2 mg/dobę. Wykazano statystycznie znaczącą i klinicznie istotną skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji i mniejszą w leczeniu pobudzenia i psychozy u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (wg pomiarów w skali zaburzeń zachowania w chorobie Alzheimera (ang. BEHAVE-AD - Behavioural Pathology In Alzheimer's Disease Rating Scale) oraz w skali pobudzenia Cohena-Mansfielda (ang. CMAI - Cohen-Mansfield Agitation Inventory). Wynik leczniczego działania rysperydonu był niezależny od wyniku w krótkiej skali oceny stanu psychicznego (ang. MMSE - Mini-Mental State Examination) (i w konsekwencji od ciężkości otępienia), od uspokajających właściwości rysperydonu, od obecności lub braku psychozy i od rodzaju otępienia – związanego z chorobą Alzheimera, naczyniowego lub mieszanego (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia zachowania

Skuteczność rysperydonu w krótkotrwałym leczeniu zachowań destrukcyjnych wykazano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych z udziałem 240 pacjentów w wieku od 5 do 12 lat z diagnozą zaburzeń zachowania (DBD) wg kryteriów DSM-IV oraz graniczną funkcją intelektualną lub łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem psychicznym/zaburzeniem zdolności uczenia się. W obu badaniach rysperydon w dawkach od 0,02 do

0,06 mg/kg mc./dobę był znacznie bardziej skuteczny od placebo w odniesieniu do uzyskania pierwotnego punktu końcowego, tzn. zmiany wyniku w podskali problematycznego zachowania (ang. Conduct Problem) skali Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) względem wartości początkowej w 6. tygodniu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rysperydon w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważny z rysperydonem zawartym w tabletkach powlekanych.

Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu, który ma zbliżone właściwości farmakologiczne do rysperydonu (patrz *Metabolizm i wydalenie*).

Wchłanianie

Rysperydon wchłaniany jest całkowicie po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 1 do 2 godzin. Bezwzględna biodostępność rysperydonu po podaniu doustnym wynosi 70% (współczynnik zmienności 25%), zaś względna biodostępność po podaniu doustnym rysperydonu uwolnionego z tabletki w porównaniu z roztworem wynosi 94% (współczynnik zmienności 10%). Spożycie pokarmu nie wpływa na proces wchłaniania, dlatego rysperydon można podawać niezależnie od posiłków. U większości pacjentów stan stacjonarny rysperydonu uzyskuje się w ciągu jednego dnia, a 9-hydroksyrysperydonu w ciągu 4 do 5 dni podawania leku.

Dystrybucja

Rysperydon szybko ulega dystrybucji, a objętość dystrybucji wynosi 1 do 2 l/kg. W osoczu rysperydon jest związany z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteina. Wiązanie rysperydonu z białkami osocza wynosi 90%, a 9-hydroksyrysperydonu 77%.

Metabolizm i wydalenie

Rysperydon jest metabolizowany przez CYP2D6 do 9-hydroksyrysperydonu, który ma zbliżone właściwości farmakologiczne do rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrysperydon wspólnie tworzą czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP2D6 szybko przekształcają rysperydon do 9-hydroksyrysperydonu, podczas gdy u osób słabo metabolizujących proces ten jest wolniejszy. Wprawdzie u osób intensywnie metabolizujących stężenie rysperydonu jest mniejsze, a 9-hydroksyrysperydonu większe niż u osób słabo metabolizujących, farmakokinetyki rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu łącznie (tzn. czynna frakcja przeciwpsychotyczna) po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych w obu grupach są podobne.

Innym szlakiem metabolicznym rysperydonu jest N-dealkilacja. Badania *in vitro* przeprowadzone na mikrosomach ludzkiej wątroby wykazały, że rysperydon w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje znacząco przemiany leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. Po tygodniu od podania rysperydonu 70% dawki jest wydalone w moczu, a 14% z kałem. W moczu rysperydon oraz 9-hydroksyrysperydon stanowi 35-45% dawki, a pozostała część to nieczynne metabolity. Okres półtrwania rysperydonu w fazie eliminacji u pacjentów z psychozami po podaniu doustnym wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosi 24 godziny.

Liniowość

Stężenia rysperydonu w osoczu są wprost proporcjonalne do dawki w przedziale dawek leczniczych.

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

Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki wykazało, że u pacjentów w podeszłym wieku stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej w osoczu jest większe o średnio 43%, czas półtrwania dłuższy o 38%, a klirens zmniejszony o 30%. U pacjentów z niewydolnością nerek obserwowano większe stężenia czynnej frakcji przeciwpsychotycznej i klirens zmniejszony o około 60%. Stężenie rysperydonu w osoczu u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednak średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu zwiększyło się u tych pacjentów o około 35%.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u dzieci są zbliżone do obserwowanych u dorosłych.

Płeć, rasa i palenie papierosów

Analiza farmakokinetyki w populacji nie ujawniła wyraźnego wpływu płci, rasy czy palenia tytoniu na farmakokinetykę rysperydonu lub czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących podprzewlekłej toksyczności, w których rozpoczęto podawanie leku niedojrzałym płciowo szczurom i psom, obserwowano zależne od dawki działania na układ rozrodczy i gruczoły piersiowe u samców i samic. Działania te były związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny w surowicy na skutek zablokowania przez rysperydon receptora dopaminowego D₂. Ponadto badania na kulturach tkankowych sugerują, że wzrost komórek w guzach piersi u ludzi może być stymulowany przez prolaktynę. Rysperydon nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików. W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu działania niepożądane dotyczyły zachowań rodziców podczas kojarzenia się w pary oraz masy urodzeniowej i przeżywalności potomstwa. U szczurów ekspozycja na rysperydon w okresie płodowym wiązała się z deficytami funkcji poznawczych u zwierząt dorosłych. Inni leki będące antagonistami dopaminy, podane ciężarnym zwierzętom, negatywnie wpływały na uczenie się i rozwój motoryczny potomstwa. Rysperydon nie wykazywał działania genotoksycznego w szeregu testów. W badaniach działania rakotwórczego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano wzrost gruczolaka przysadki (mysz), gruczolaka trzustki (szczur) i gruczolaka gruczołów mlecznych (u obu gatunków). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem wobec receptora dopaminowego D₂ i hiperprolaktynemią. Znaczenie tych obserwacji u gryzoni dla ryzyka u ludzi jest nieznane. Modele zwierzęce *in vitro* i *in vivo* wykazały, że duże dawki rysperydonu mogą wydłużać odstęp QT, teoretycznie związany ze zwiększonym ryzykiem częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Powidon K25
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Aspartam
Krospowidon
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Aromat miętowy
Aromat mięty pieprzowej
Wapnia krzemian
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowane blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, podzielne na pojedyncze dawki, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98 i 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14819

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

26.08.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO