

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risperidon AURUS, 1 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Biała, podłużna tabletka powlekana o wymiarach 11 mm x 5,5 mm z rowkiem dzielącym po obu stronach.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Rysperydon jest wskazany w leczeniu:

- schizofrenii, ostrych i przewlekłych psychoz schizofrenicznych oraz innych zaburzeń psychiatrycznych, w których dominują objawy pozytywne (takie jak halucynacje, urojenia, zaburzenia myśli, wrogość, podejrzliwość) i (lub) objawy negatywne (takie jak: zblednięcie afektu, wycofanie emocjonalne i społeczne, zubożona mowa). Rysperydon łagodzi objawy afektywne (takie jak depresja, poczucie winy, lęk) związane ze schizofrenią.

Rysperydon jest również skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej uzyskanej w kontynuowanym leczeniu u pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na początkowe leczenie:

- manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Epizody te charakteryzują się takimi objawami, jak: podwyższony, ekspansywny lub drażliwy nastrój, zawyżona samoocena, zmniejszone zapotrzebowanie na sen, przymus mówienia, natłok myśli, zła koncentracja uwagi lub zaburzony osąd, w tym zachowania zakłócające porządek lub agresywne.
- zaburzeń zachowania i innych zachowań destrukcyjnych u dzieci, młodzieży i dorosłych z niedorozwojem umysłowym, u których objawy zachowań destrukcyjnych (takie jak agresywność, impulsywność, zachowanie prowadzące do samookaleczenia się) są dominujące oraz gdy nefarmakologiczna terapia psychospołeczna nie przynosi pożądanego efektu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

## **Schizofrenia:**

### Dorośli

Risperidon AURUS może być podawany raz do 2 razy na dobę. Zwykła dawka początkowa wynosi 2 mg na dobę. Drugiego dnia dawkę można zwiększyć do 4 mg na dobę. Dawkę można utrzymać na tym poziomie lub w razie potrzeby dostosować indywidualnie. Dla większości pacjentów optymalną dawką jest 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być właściwe wolniejsze zwiększanie dawki, mniejsza dawka początkowa i mniejsza dawka podtrzymująca. Nie wykazano, aby dawki powyżej 10 mg na dobę były skuteczniejsze niż minimalne dawki, a dodatkowo mogą wywoływać objawy pozapiramidowe. Ponieważ nie oceniono bezpieczeństwa stosowania dawek powyżej 16 mg na dobę, nie należy podawać dawek powyżej tego poziomu. Jeśli wymagane jest uspokojenie pacjenta, równocześnie z preparatem Risperidon AURUS można podać benzodiazepinę.

### Chorzy w podeszłym wieku

Zaleca się dawkę początkową 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosować indywidualnie zwiększając ją o 0,5 mg dwa razy na dobę do osiągnięcia dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę. W tej grupie pacjentów Risperidon AURUS należy podawać z zachowaniem ostrożności do chwili, gdy staną się dostępne wyniki dalszych doświadczeń.

### Dzieci

Brak doświadczeń u dzieci ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat.

## **Choroba afektywna dwubiegunowa, epizody manii:**

### Dorośli

Risperidon AURUS należy podawać w dawce początkowej wynoszącej 2 mg na dobę. Dawkę tę można indywidualnie dostosowywać, zwiększając o nie więcej niż 1 mg na dobę, co 24 godziny. Dla większości pacjentów optymalną dawką podtrzymującą będzie 2 do 6 mg na dobę.

### Chorzy w podeszłym wieku

Zaleca się wolniejsze zwiększanie dawki i mniejszą dawkę podtrzymującą.

### Dzieci

Brak jest doświadczeń w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Podobnie jak w przypadku każdego innego leczenia objawowego, należy regularnie przeprowadzać ocenę celowości kontynuowania leczenia preparatem Risperidon AURUS.

## **Zaburzenia zachowania i zachowania destrukcyjne:**

### Dorośli (masa ciała > 50 kg)

Zaleca się dawkę początkową 0,5 mg raz na dobę. Dawkę tę można indywidualnie dostosować, zwiększając ją o 0,5 mg raz na dobę, co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niektórych pacjentów można skutecznie leczyć dawką 0,5 mg raz na dobę, podczas gdy inni mogą wymagać dawki 1,5 mg raz na dobę.

Leczenie powinien prowadzić lekarz ze specjalistycznym doświadczeniem w leczeniu wyżej wymienionej kategorii pacjentów. Leczenia farmakologicznego nie należy stosować samodzielnie, ale połączyć je z właściwymi działaniami społecznymi, edukacyjnymi i terapeutycznymi.

#### Dzieci i młodzież (masa ciała < 50 kg)

Zaleca się dawkę początkową 0,25 mg raz na dobę. Dawkę tę można indywidualnie dostosować, zwiększając ją o 0,25 mg raz na dobę, co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę. Niektórych pacjentów można skutecznie leczyć dawką 0,25 mg raz na dobę, podczas gdy inni mogą wymagać dawki 0,75 mg raz na dobę.

Podobnie jak w przypadku każdego innego leczenia objawowego, należy regularnie przeprowadzać ocenę celowości kontynuowania leczenia preparatem Risperidon AURUS.

Leczenie powinien prowadzić specjalista w zakresie psychiatrii dzieci i młodzieży lub pediatrii, będący ekspertem w zakresie neuropedii lub mający specjalistyczne doświadczenie w leczeniu wyżej wymienionej grupy dzieci i młodzieży.

Leczenia farmakologicznego nie należy stosować samodzielnie, ale połączyć je z właściwymi działaniami społecznymi, edukacyjnymi i terapeutycznymi.

Nie ma doświadczeń w leczeniu dzieci w wieku poniżej 5 lat.

#### **Zaburzenia czynności wątroby i nerek:**

Zaleca się dawkę początkową 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosować indywidualnie, zwiększając ją o 0,5 mg dwa razy na dobę do 1 do 2 mg, dwa razy na dobę. W tej grupie pacjentów Risperidon AURUS należy stosować z zachowaniem ostrożności do chwili, gdy staną się dostępne wyniki dalszych doświadczeń.

#### **Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na preparat Risperidon AURUS:**

Jeśli jest to wskazane ze względów medycznych, zaleca się stopniowe odstawienie wcześniej stosowanego leku, równocześnie z rozpoczęciem podawania preparatu Risperidon AURUS. W przypadku pacjentów przechodzących z neuroleptyków o przedłużonym uwalnianiu na Risperidon AURUS, podawanie preparatu Risperidon AURUS rozpoczyna się zamiast zastosowania leku o przedłużonym uwalnianiu. Okresowo należy przeprowadzać ocenę konieczności kontynuowania leczenia przeciw parkinsonizmowi.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

##### **Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem**

U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, stwierdzono zwiększoną śmiertelność w porównaniu z placebo w metaanalizie 17 kontrolowanych badań dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu. W badaniach tych leczenie furosemidem z rysperydonem było związane z większą śmiertelnością w porównaniu z leczeniem samym rysperydonem lub furosemidem, jednakże mechanizm interakcji pozostaje niejasny. Leczenie skojarzone rysperydonem z innymi diuretykami (głównie diuretykami tiazydowymi stosowanymi w małej dawce) nie było związane z podobnymi skutkami.

Nie zaobserwowano jednoznacznego mechanizmu będącego przyczyną zgonów. Należy jednak zachować ostrożność i przed decyzją o zastosowaniu leczenia rozważyć ryzyko i korzyści

leczenia skojarzonego rysperydonem i furosemidem lub jednoczesnego stosowania z innymi silnymi diuretykami. Niezależnie od leczenia, ogólnym czynnikiem ryzyka śmiertelności było odwodnienie, dlatego należy dołożyć wszelkich starań, aby do niego nie dopuścić u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

### **Zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń mózgowych**

Rysperydon nie jest zalecany w leczeniu behawioralnych objawów otępienia z powodu zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych (w tym udaru mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych). Leczenie ostrych psychoz u pacjentów z otępieniem w wywiadzie należy ograniczyć wyłącznie do terapii krótkoterminowej i prowadzić pod nadzorem specjalisty.

Dane z randomizowanych badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z otępieniem wskazują na około trzykrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych (w tym udarów mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych), w przypadku stosowania rysperydonu w porównaniu z placebo.

Zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń mózgowych wystąpiły u 3,3 % (33/989) pacjentów leczonych rysperydonem i u 1,2 % (8/693) pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans (z dokładnie 95 % przedziałem ufności) wyniósł 2,96 (1,33; 7,45).

Lekarze powinni starannie rozważyć ryzyko zdarzeń niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych w przypadku stosowania preparatu Risperidon AURUS (z uwzględnieniem obserwacji u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem przedstawionych powyżej) przed przystąpieniem do leczenia każdego pacjenta z udarem mózgu lub przemijającymi napadami niedokrwiennymi w wywiadzie. Należy również uwzględnić inne czynniki ryzyka choroby naczyniowej mózgu, w tym nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, palenie tytoniu, migotanie przedsionków itp.

### **Działanie blokujące receptory alfa**

Z powodu blokowania receptorów alfa przez rysperydon, może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Rysperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, w tym w związanej z wydłużeniem odstępu QT, gdzie dawka powinna być dostosowywana stopniowo. W badaniach klinicznych stosowanie rysperydonu nie wiązało się z wydłużeniem odstępów QTc. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność przy przepisywaniu leków, które wydłużają odstęp QT. Należy unikać jednoczesnego leczenia innymi preparatami przeciwpsychotycznymi.

Jeśli wymagana jest większa sedacja, należy podać dodatkowy lek (taki jako pochodna benzodiazepiny) zamiast zwiększać dawkę rysperydonu.

### **Dyskinezy późne/objawy pozapiramidowe**

Leki mające właściwości antagonistyczne względem receptorów dopaminowych były wiązane z wywoływaniem dyskinez późnych, charakteryzujących się rytmicznymi mimowolnymi ruchami, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. Donoszono, że wystąpienie objawów pozapiramidowych stanowi czynnik ryzyka rozwinięcia się dyskinez późnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć odstawienie wszystkich leków przeciwpsychotycznych.

## **Złośliwy zespół neuroleptyczny**

Podczas stosowania neuroleptyków zgłaszano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej (CPK). W takim przypadku należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon.

Zaleca się zmniejszenie o połowę zarówno dawki początkowej, jak i kolejnych zwiększanych dawek u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Ostrożność należy również zachować w przypadku przepisywania rysperydonu pacjentom z chorobą Parkinsona, gdyż teoretycznie może on spowodować zaostrzenie się choroby.

## **Hiperglikemia**

W bardzo rzadkich przypadkach w trakcie leczenia rysperydonem odnotowywano hiperglikemię lub zaostrzenie wcześniej istniejącej cukrzycy. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwinięcia się cukrzycy (patrz również punkt 4.8).

## **Prolaktyna**

Ze względu na działanie antagonistyczne rysperydonu na receptory D<sub>2</sub>, istnieje możliwość zwiększenia stężenia prolaktyny.

Należy zachować ostrożność w przypadku nowotworów zależnych od prolaktyny.

Wiadomo, że inne klasyczne neuroleptyki obniżają próg drgawkowy. Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, pacjentów należy poinformować o możliwości zwiększenia masy ciała.

Bardzo rzadko opisywano ostre objawy odstawienne, w tym nudności, wymioty, pocenie się i bezsenność, po nagłym przerwaniu podawania dużych dawek leków przeciwpsychotycznych. Mogą wystąpić nawroty objawów psychotycznych. Odnotowywano również pojawienie się mimowolnych zaburzeń ruchowych (takich jak akatyzja, dystonia i dyskineza). Z tego względu zaleca się stopniowe odstawianie leku.

Tego preparatu nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Potencjalne interakcje rysperydonu z innymi lekami nie były przedmiotem systematycznych badań. W związku z głównym oddziaływaniem rysperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy go stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi lekami oddziałującymi na OUN, w tym z alkoholem.

Rysperydon może wpływać antagonistycznie na działanie lewodopy i innych agonistów receptorów dopaminowych.

Stwierdzono, że karbamazepina zmniejsza stężenia w osoczu frakcji rysperydonu o działaniu przeciwpsychotycznym. Podobnego działania można się spodziewać dla innych leków, które **stymulują** enzymy metabolizujące w wątrobie. Rozpoczynając leczenie karbamazepiną lub innymi lekami pobudzającymi enzymy wątrobowe, dawkę rysperydonu należy ponownie

ocenić i w razie potrzeby zwiększyć. Natomiast w przypadku odstawiania takich leków, dawkę rysperydonu należy ponownie ocenić i w razie potrzeby zmniejszyć.

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre beta-adrenolityki mogą zwiększać stężenie rysperydonu w osoczu krwi, nie zmieniając jednak stężenia frakcji czynnej o działaniu przeciwpyschotycznym. Fluoksetyna i paroksetyna (inhibitory CYP 2D6) mogą zwiększać stężenie rysperydonu w osoczu, ale w mniejszym stopniu frakcji czynnej o działaniu przeciwpyschotycznym. Podczas rozpoczynania stosowania lub odstawiania jednocześnie stosowanej fluoksetyny lub paroksetyny lekarz powinien dokonać ponownej oceny dawkowania rysperydonu. W oparciu o badania *in vitro* ta sama interakcja może wystąpić dla haloperydolu. Amitryptylina nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu ani jego czynnej frakcji o działaniu przeciwpyschotycznym. Cymetydyna i ranitydyna zwiększają biodostępność rysperydonu, ale jedynie marginalnie czynnej frakcji o działaniu przeciwpyschotycznym. Erytromycyna, będąca inhibitorem CYP 3A4, nie zmienia właściwości farmakokinetycznych rysperydonu ani jego czynnej frakcji o działaniu przeciwpyschotycznym. Galantamina, będąca inhibitorem cholinesterazy, nie wykazuje klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę rysperydonu i jego czynnej frakcji o działaniu przeciwpyschotycznym. Badanie donepezylu u zdrowych ochotników nie będących w podeszłym wieku również nie wykazało żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę rysperydonu i jego czynnej frakcji o działaniu przeciwpyschotycznym. Gdy rysperydon jest przyjmowany razem z innymi lekami silnie wiążącymi się z białkami, nie następuje klinicznie istotne wyparcie żadnego z leków z białek osocza.

Informacje o zwiększonej śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem jednocześnie otrzymujących furosemid przedstawione są w punkcie 4.4.

Rysperydon nie wykazuje klinicznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne walproinianu. U pacjentów długotrwale leczonych litem i starszymi lub tradycyjnymi neuroleptykami, nie wystąpiły znaczące zmiany farmakokinetyki litu po zastąpieniu stosowanego neuroleptyka rysperydonem.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego leczenia innymi produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, jak np. inne neuroleptyki, leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, moksyflokscyna, erytromycyna, metadon, meflochina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit lub cyzapryd. Zaleca się ostrożność, jeśli rysperydon jest podawany jednocześnie z innymi preparatami, które mogą powodować zaburzenia stężeń elektrolitów - np. diuretyki tiazydowe (hipokaliemia), ponieważ zwiększają one ryzyko arytmii złośliwej (patrz także punkt 4.4)

Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu z żołądka.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Chociaż u zwierząt laboratoryjnych rysperydon nie powodował bezpośredniej toksyczności reprodukcyjnej, zaobserwowano pewne pośrednie efekty związane z wpływem rysperydonu na wydzielanie prolaktyny i wpływem na ośrodkowy układ nerwowy. W żadnym z badań nie stwierdzono teratogenicznego działania rysperydonu. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania rysperydonu podczas ciąży u człowieka. Z tego powodu rysperydon należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

W badaniach na zwierzętach rysperydon i 9-hydroksyrysperydon przenikał do mleka matki. Wykazano, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon również przenikają do mleka kobiecego. Z tego powodu kobiety otrzymujące rysperydon nie powinny karmić piersią.

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

Rysperydon może wpływać na czynności wymagające czujności. Z tego względu pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, do chwili określenia ich osobniczej wrażliwości.

#### 4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w związku ze stosowaniem rysperydonu:

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$

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

| Częstość<br>Klasyfikacja układów            | Często                                                                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                                                                                                                                                               | Rzadko | Bardzo rzadko                                                    |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zaburzenia regulacji temperatury ciała                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |        |                                                                  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego          |                                                                                                                                                                                                          | Obrzęk.<br>Odnutowywano niewielkie zmniejszenie liczby neutrofilów i (lub) trombocytów.                                                                                                                                      |        |                                                                  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania         |                                                                                                                                                                                                          | Zwiększenie masy ciała.                                                                                                                                                                                                      |        | Odnutowano hiperglikemię lub nasilenie się istniejącej cukrzycy. |
| Zaburzenia układu nerwowego                 | Zaburzenia snu.<br>Pobudzenie.<br>Lęk. Ból głowy. Sedację częściej odnotowywano u dzieci i młodzieży niż u dorosłych.<br>Na ogół sedacja wykazuje się niewielkim nasileniem i jest jedynie przemijająca. | Senność, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i dyskiinezy późne. Po większych dawkach występują pozapiramidowe zdarzenia niepożądane.<br>Ortostatyczne zawroty głowy, złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki. |        |                                                                  |

| <div> <div>Częstość</div> <div>Klasyfikacja układów</div> </div> | Często | Niezbyt często                                                                                                                                  | Rzadko                                                                                                                                                                         | Bardzo rzadko |
|------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Zaburzenia oka                                                   |        | Zamazane widzenie.                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                |               |
| Zaburzenia naczyniowe                                            |        | Niedociśnienie ortostatyczne, tachykardia, tachykardia odruchowa, incydenty naczyniowo-mózgowe, w tym udary i przemijające niedokrwienie mózgu. |                                                                                                                                                                                |               |
| Zaburzenia serca                                                 |        |                                                                                                                                                 | Wydłużony odstęp QT, częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes, zatrzymanie serca, arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa. Nagła, niewytłumaczona śmierć. |               |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                       |        | Zaparcia, niestrawność, nudności/wymioty, ból brzucha.                                                                                          |                                                                                                                                                                                |               |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                             |        | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.                                                                                                     |                                                                                                                                                                                |               |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                             |        | Nieżyt nosa, wysypka i inne reakcje alergiczne.                                                                                                 |                                                                                                                                                                                |               |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                |        | Nietrzymanie moczu. Zatrucie wodne z powodu nadmiernego pragnienia lub niedostatecznego wydzielania hormonu antydiuretycznego.                  |                                                                                                                                                                                |               |

| <div>Częstość</div> <div>Klasyfikacja układów</div> | Często | Niezbyst często                                                                                                                                                                                                                         | Rzadko | Bardzo rzadko |
|-----------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi              |        | Zależne od dawki zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, które może prowadzić do mlekotoku, ginekomastii, zaburzeń cyklu miesięczkowego i braku miesiączki. Priapizm, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji i zaburzenia orgazmu. |        |               |

W badaniach klinicznych pacjentów z ostrą manią leczenie rysperydonem spowodowało wystąpienie objawów pozapiramidowych w 19,4 % przypadków.

#### 4.9 Przedawkowanie

##### Objawy

Na ogół obserwuje się objawy przedmiotowe i podmiotowe wywołane nadmiernym nasileniem znanego oddziaływania farmakologicznego preparatu Risperidon AURUS. Obejmują one: senność, sedację, tachykardię, spadek ciśnienia tętniczego i objawy pozapiramidowe. Istnieją doniesienia o przedawkowaniu do 360 mg. Dostępne informacje sugerują szeroki margines bezpieczeństwa. U pacjenta z hipokaliemią, który otrzymał 360 mg leku, stwierdzono wydłużenie odstępu QT. W trakcie przedawkowania obserwowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT. W przypadkach ostrego przedawkowania należy uwzględnić możliwość oddziaływania większej liczby leków.

##### Leczenie:

Objawowe. Uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić właściwe natlenowanie i wentylację. Należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeśli pacjent jest nieprzytomny) i podanie węgla aktywowanego łącznie ze środkiem przeczyszczającym. Należy bezzwłocznie rozpocząć monitorowanie układu sercowo-naczyniowego, obejmujące ciągłą kontrolę elektrokardiograficzną, w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Nie istnieje swoiste antidotum na preparat Risperidon AURUS. Z tego względu należy zastosować odpowiednie środki wspomagające. Niedociśnienie i zapaść naczyniową lub sercową należy leczyć przy użyciu odpowiednich środków, takich jak płyny dożylnie i (lub) sympatykomimetyki. Ścisłą obserwację lekarską i monitorowanie należy prowadzić do chwili powrotu pacjenta do zdrowia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Risperidon to selektywny antagonistą monoaminergiczną o dużym powinowactwie zarówno do receptorów serotonergiczných 5-HT<sub>2</sub>, jak i receptorów dopaminergiczných D<sub>2</sub>. Risperidon wiąże się również z receptorami alfa<sub>1</sub>-adrenergicznymi i z mniejszym powinowactwem z receptorami H<sub>1</sub>-histaminergicznymi i alfa<sub>2</sub>-adrenergicznymi. Risperidon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergiczných. Chociaż risperidon jest silnym antagonistą D<sub>2</sub>, uważanym za lek przynoszący poprawę w zakresie pozytywnych objawów schizofrenii, słabiej hamuje czynności ruchowe i wykazuje słabsze działanie kataleptyczne w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami. Zrównoważone antagonistyczne działanie na receptory serotoninowe i dopaminowe w ośrodkowym układzie nerwowym może ograniczyć tendencję do wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i afektywne schizofrenii.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Risperidon jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu krwi w ciągu 1-2 godzin. Pokarm nie wpływa na wchłanianie risperidonu. Risperidon jest częściowo metabolizowany do 9-hydroksyrisperidonu, który ma podobne działanie farmakologiczne jak risperidon. Łącznie tworzą aktywną (o działaniu przeciwpyschotycznym) frakcję leku. Inną drogą metabolizmu risperidonu jest N-dealkilacja. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozą risperidon jest eliminowany, a okres półtrwania wynosi około 3 godziny, podczas gdy okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrisperidonu wynosi około 24 godziny. Stan stacjonarny 9-hydroksyrisperidonu osiągany jest po 4-5 dniach dawkowania. Stężenia w osoczu krwi są proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Risperidon jest szybko rozpraszany w organizmie. Objętość dystrybucji wynosi 1 do 2 l/kg. W osoczu krwi risperidon szybko wiąże się z albuminami i  $\alpha$ -1-kwasną glikoproteiną. Wiązanie białek osocza z risperidonem wynosi 88 %, natomiast z 9-hydroksyrisperidonem 77 %. W ciągu jednego tygodnia po podaniu leku 70 % dawki jest wydalane w moczu, a 14 % w kale. W moczu 35-45 % podanej dawki wydalane jest w postaci risperidonu i 9-hydroksyrisperidonu, a pozostała część stanowi nieczynne metabolity.

Badanie podania pojedynczej dawki wykazało większe stężenia substancji aktywnej w osoczu i wolniejszą eliminację risperidonu u chorych w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek. Stężenia risperidonu w osoczu krwi były prawidłowe u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Na podstawie badania sześciu dzieci autystycznych (w wieku 3-7 lat) stwierdzono, że właściwości farmakokinetyczne risperidonu, 9-hydroksyrisperidonu i frakcji czynnej o działaniu przeciwpyschotycznym u dzieci i dorosłych są porównywalne. Jednakże średni końcowy okres półtrwania zarówno dla risperidonu, jak i 9-hydroksyrisperidonu, był o 30-35 % krótszy niż u dorosłych pacjentów.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności subchronicznej, w których lek podawano niedojrzałym płciowo szczurom i psom, stwierdzono zależny od dawki wpływ na narządy rozrodcze i gruczoły sutkowe u obu płci. Działanie to było związane ze zwiększonymi stężeniami prolaktyny w surowicy, spowodowanymi efektem blokowania receptorów dopaminowych D<sub>2</sub> przez risperidon.

*Rakotwórczość:* Badania przeprowadzono na myszach Albino i szczurach Wistar. Podawane dawki w przeliczeniu na mg/mc były odpowiednio 2,4; 9,4 i 37,5 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. Zaobserwowano statystycznie większe częstotliwości

występowania gruczolaków przysadki mózgowej i wewnątrzwydzielniczych gruczolaków trzustki, a także gruczolakoraków gruczołu sutkowego.

Leki przeciwpsychotyczne na ogół zwiększają stężenia prolaktyny u gryzoni. Te zwiększone stężenia utrzymują się podczas długotrwałego leczenia. W trakcie badań rakotwórczości rysperydonu nie mierzono stężeń prolaktyny w surowicy. Niemniej w subchronicznych badaniach toksyczności rysperydon powodował 5- lub 6-krotne zwiększenie stężeń prolaktyny w surowicy u myszy i szczurów, gdy podawano tę samą dawkę jak w badaniach rakotwórczości. U gryzoni stwierdzono zwiększenie liczby nowotworów gruczołu sutkowego, przysadki mózgowej i komórek wysp trzustkowych po długotrwałym stosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych, a prolaktynę uważa się za czynnik pośredniczący. Niemniej jednak związek między tymi obserwacjami u gryzoni i potencjalnym ryzykiem dla ludzi pozostaje nieznany.

*Mutagenność:* Ani badania *in vitro*, ani *in vivo*, nie ujawniły żadnych danych wskazujących na potencjalne działanie mutagenne rysperydonu.

*Plodność:* W trzech badaniach rozrodczości nie wykazano, aby rysperydon zaburzał płodność u szczurów Wistar, którym podawano dawki 0,1 do 3 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (dawka w  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). W subchronicznym badaniu toksyczności na psach rasy Beagle stwierdzono zmniejszenie ruchliwości i stężenia plemników podczas stosowania rysperydonu w dawkach 0,6- do 10-razy większych niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (dawka w  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Odnotowano również zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy, zależne od wielkości dawki. Stężenie testosteronu w surowicy i parametry spermy częściowo powróciły do normy, ale pozostały zmniejszone po odstawieniu leku. Nie są znane dawki, które nie powodowały żadnych działań u szczurów i psów.

*Ciąża:* Działanie teratogenne zbadano w trzech badaniach Segmentu II na szczurach rasy Wistar i Sprague-Dawley i w jednym badaniu Segmentu II na królikach nowozelandzkich. Częstość występowania wad rozwojowych nie zwiększyła się w porównaniu z grupami kontrolnymi po podaniu dawek 0,4 do 6 razy większych niż maksymalna zalecana dawka rysperydonu u ludzi (dawka w  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). W trzech badaniach rozrodczości na szczurach nastąpiło zwiększenie liczby zgonów młodych w trakcie pierwszych czterech dni laktacji, po stosowaniu dawek 0,3 do 3 razy większych niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (dawka w  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Nie wiadomo, czy te padnięcia były spowodowane bezpośrednim oddziaływaniem na płód lub młode, czy wpływem leku na ich matki. Nie są znane dawki niewpływające na śmiertelność młodych. W innym badaniu Segmentu III szczurów otrzymujących dawkę rysperydonu 1,5-krotnie większą niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (dawka w  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) nastąpiło zwiększenie liczby płodów martwo urodzonych. U nowo narodzonych szczurów zaobserwowano przenikanie rysperydonu przez łożysko. Nie są dostępne dane z żadnych odpowiednio kontrolowanych badań klinicznych ciężarnych kobiet. Odnotowano agenezję ciała modzelowatego u niemowlęcia po ekspozycji wewnątrzmacicznej rysperydonu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego z leczeniem rysperydonem.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki powlekanej

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu laurylosiarczan, hypromeloza.

#### Otoczka tabletki powlekanej

Opadry White 02H28525:  
hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), glikol propylenowy, talk.

#### **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**

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania:

- 6 tabletek powlekanych (1 blister po 6 szt.), w tekturowym pudełku,
- 20 tabletek powlekanych (2 blistry po 10 szt.), w tekturowym pudełku,
- 50 tabletek powlekanych (5 blisterów po 10 szt.), w tekturowym pudełku,
- 60 tabletek powlekanych (6 blisterów po 10 szt.), w tekturowym pudełku,
- 100 tabletek powlekanych (10 blisterów po 10 szt.), w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Quisisana Pharma Deutschland GmbH  
Schiffgraben 13  
30159 Hannover  
Niemcy

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

12751

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

05.04.2007

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