

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rispofren, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka powlekana Rispofren zawiera 2 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rysperydon jest wskazany w leczeniu:

- schizofrenii; ostrych i przewlekłych psychoz schizofrenicznych i innych stanów psychotycznych, w których objawy pozytywne (takie jak halucynacje, urojenia, zaburzenia myślenia, wrogość, podejrzliwość) i (lub) objawy negatywne są dominujące (takie jak zblednięcie afektu, emocjonalne i socjalne wycofanie, ubogość słownictwa). Rysperydon łagodzi objawy afektywne (takie jak depresja, poczucie winy, niepokój) związane ze schizofrenią.

Rysperydon jest także skuteczny w kontynuowanej terapii podtrzymującej kliniczną poprawę u pacjentów, którzy wykazali 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 zachowania destrukcyjne są dominujące (np. agresywność, impulsywne zachowania i zachowania prowadzące do samouszkodzenia) i gdy nefarmakologiczna terapia psychospołeczna nie przynosi pożądanego efektu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schizofrenia:

Dorośli

Rispofren może być podawany 1 do 2 razy na dobę.

Zwykła dawka początkowa wynosi 2 mg/dobę. Drugiego dnia dawkę można zwiększyć do 4 mg/dobę.

Dawkę można utrzymać na tym poziomie lub w razie potrzeby dostosować indywidualnie. Dla większości pacjentów optymalna dawka wynosi od 4 mg do 6 mg/dobę. U niektórych pacjentów właściwe może być wolniejsze zwiększanie dawki, mniejsza dawka początkowa i mniejsza dawka podtrzymująca. Nie wykazano, aby dawki powyżej 10 mg/dobę były skuteczniejsze niż mniejsze dawki, a dodatkowo mogą wywoływać objawy pozapiramidowe. Ze względu na brak oceny bezpieczeństwa stosowania dawek powyżej 16 mg na dobę, nie należy podawać większych dawek leku. Jeśli wymagana jest sedacja pacjenta, równocześnie z lekiem Rispofren można podać benzodiazepinę.

Osoby 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 do 2 mg dwa razy na dobę. W tej grupie pacjentów Rispofren należy podawać z zachowaniem ostrożności do chwili, gdy będą dostępne wyniki dalszych badań.

Dzieci

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

Choroba afektywna dwubiegunowa, epizody manii:

Dorośli

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

Osoby 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 wszystkich innych terapii objawowych, należy regularnie przeprowadzać ocenę celowości kontynuowania stosowania leku Rispofren

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 potrzebować 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 wszystkich innych terapii objawowych, należy regularnie przeprowadzać ocenę celowości kontynuowania stosowania leku Rispofren.

Leczenie powinien prowadzić specjalista w zakresie psychiatrii dzieci i młodzieży lub pediatrii będący ekspertem w zakresie neuropedii lub posiadający 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.

Brak jest doświadczeń w leczeniu dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Niewydolność nerek i wątroby:

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 dawki 1 do 2 mg dwa razy na dobę. W tej grupie pacjentów Rispofren należy stosować ostrożnie do chwili, gdy staną się dostępne wyniki dalszych doświadczeń.

Zmiana innych leków przeciwpsychotycznych na Rispofren:

Jeśli jest to wskazane ze względów medycznych, zaleca się stopniowe odstawienie wcześniej stosowanego leku, równocześnie z rozpoczęciem terapii lekiem Rispofren. W przypadku pacjentów zmieniających leczenie neuroleptykami o przedłużonym uwalnianiu na leczenie preparatem Rispofren, podawanie leku Rispofren rozpoczyna się zamiast podania preparatu o przedłużonym uwalnianiu w chwili kolejnego wstrzyknięcia 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 cierpiący na demencję

W meta-analizie 17 kontrolowanych badań, w których pacjentom w podeszłym wieku cierpiącym na demencję podawano atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, zaobserwowano występowanie zwiększonej śmiertelności w porównaniu do placebo. W badaniach tych leczenie furosemidem i rysperydonem związane było ze zwiększonym występowaniem zgonów w porównaniu z leczeniem samym rysperydonem lub furosemidem, jednak mechanizm tej interakcji jest niejasny. Równoczesne stosowanie rysperydonu z innymi lekami diuretycznymi (głównie diuretykami tiazydowymi stosowanymi w małych dawkach) nie było związane z podobnymi skutkami.

Nie zaobserwowano spójnego schematu przyczyny zgonów. Niemniej jednak należy zachować ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści z połączenia terapii rysperydonem i furosemidem lub równoczesnego leczenia innymi silnymi diuretykami przed podjęciem decyzji o ich zastosowaniu. Niezależnie od leczenia, ogólnym czynnikiem ryzyka dla śmiertelności było odwodnienie, powinno ono być zatem skutecznie eliminowane u pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na demencję.

Działania niepożądane dotyczące naczyń mózgowych

Rysperydon nie jest zalecany w celu leczenia behawioralnych objawów demencji ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych (w tym udarów mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych mózgu). Leczenie ostrych psychoz u pacjentów z demencją w wywiadzie powinno być ograniczone jedynie do leczenia krótkoterminowego i podlegać opiece specjalisty.

Dane z randomizowanych badań klinicznych prowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z demencją wskazują, że istnieje około 3-krotnie zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych (w tym udarów mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych mózgu) w przypadku stosowania rysperydonu, w porównaniu z placebo. Działania niepożądane dotyczące naczyń mózgowych wystąpiły u 3,3% (33/989) pacjentów leczonych rysperydonem i 1,2% (8/693) pacjentów leczonych placebo. Iloraz szans (95% dokładny przedział ufności) wyniósł 2,96 (1,33, 7,45).

Lekarze powinni starannie rozważyć ryzyko działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych związane ze stosowaniem preparatu Rispofren (uwzględniając opisane powyżej obserwacje u pacjentów w podeszłym wieku z demencją) przed rozpoczęciem leczenia jakiegokolwiek pacjenta z udarem mózgu lub przemijającymi napadami niedokrwiennymi w wywiadzie. Należy również uwzględnić inne czynniki ryzyka dla choroby naczyniowej mózgu, łącznie z nadciśnieniem, cukrzycą, paleniem tytoniu, migotaniem przedsionków itp.

Działanie blokujące receptory alfa

Ze względu na działanie rysperydonu blokujące receptory alfa, wystąpić może niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza w trakcie początkowego zwiększania dawki. W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Rysperydon powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową łącznie z tymi, u których wystąpiło wydłużenie odstępu QT (również w wywiadzie), a dawka powinna być zwiększana stopniowo. W próbach klinicznych rysperydon nie był związany ze zwiększeniem

odstępów QTc. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zalecana jest ostrożność w przypadku przepisywania rysperydonu wraz z lekami, które wydłużają odstęp QT. Jeśli wymagane jest dalsze uspokojenie pacjenta, zamiast zwiększenia dawki rysperydonu podany powinien być dodatkowy lek (taki jak benzodiazepina).

Dyskinezy późne / Objawy pozapiramidowe

Leki mające właściwości antagonistyczne w stosunku do receptora dopaminowego były związane z indukcją dyskinez późnych, charakteryzujących się rytmicznymi niekontrolowanymi ruchami, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. Donoszono, że występowanie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka dla rozwoju dyskinez późnych. Jeśli wystąpią oznaki i objawy dyskinez późnych, należy rozważyć zaprzestanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Odnotowano, że podczas leczenia neuroleptykami występował złośliwy zespół neuroleptyczny, charakteryzujący się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej. W takim przypadku należy zaprzestać stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.

Zaleca się zmniejszyć o połowę zarówno dawkę początkową jak i kolejne zwiększanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Należy zachować ostrożność w przypadku zalecania rysperydonu pacjentom z chorobą Parkinsona ponieważ, teoretycznie, może to spowodować pogorszenie stanu chorego.

Hiperglikemia

W bardzo rzadkich przypadkach, w trakcie leczenia rysperydonem odnotowano wystąpienie hiperglikemii lub zaostrzenie istniejącej wcześniej cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (patrz również punkt 4.8) zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne.

Prolaktyna

Z powodu działania antagonistycznego rysperydonu na receptory D_2 istnieje możliwość występowania zwiększonych stężeń prolaktyny.

Należy zachować ostrożność w przypadku występowania guzów prolaktynozależnych.

Inne klasyczne neuroleptyki obniżają próg drgawkowy. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych neuroleptyków. Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów cierpiących na padaczkę.

Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, pacjenci powinni być uprzedzani o potencjalnym zwiększeniu masy ciała.

Bardzo rzadko, po nagłym zaprzestaniu stosowania dużych dawek leków przeciwpsychotycznych odnotowywano ostre objawy odstawienne, w tym nudności, wymioty, pocenie się i bezsenność. Wystąpić może również nawrót objawów psychotycznych i zaburzenia ruchowe (takie jak akatyzja, dystonia i dyskineza). Zalecane jest zatem stopniowe odstawianie leku.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni zażywać tego leku.

Tabletki 2 mg zawierają żółcień pomarańczową (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje rysperydonu z innymi lekami nie zostały systematycznie ocenione.

W związku z oddziaływaniem rysperydonu głównie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) lek Risprofren należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na OUN włączając alkohol.

Rysperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminy.

Karbamazepina zmniejsza stężenie w osoczu frakcji czynnej rysperydonu o działaniu przeciwpyschotycznym. Podobny wpływ można przewidywać dla wszystkich innych leków, które stymulują aktywność metabolizujących enzymów w wątrobie.

Podczas rozpoczęcia leczenia karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi aktywność enzymów wątrobowych, dawkę rysperydonu należy ponownie ocenić i w razie potrzeby zwiększyć.

Odwrotnie podczas przerywania stosowania tych leków, dawkę rysperydonu należy ponownie ocenić i w razie potrzeby zmniejszyć.

Fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre beta-adrenolityki mogą zwiększać stężenia rysperydonu w osoczu krwi, nie zmieniając jednak poziomu frakcji czynnej o działaniu przeciwpyschotycznym. Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory aktywności cytochromu CYP2D6, mogą zwiększać stężenie rysperydonu w osoczu, ale w mniejszym stopniu frakcji czynnej o działaniu przeciwpyschotycznym. Jeśli jednoczesne leczenie z fluoksetyną lub paroksetyną jest rozpoczęte lub przerywane, lekarz powinien ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu.

W oparciu o badania *in vitro* istnieje możliwość interakcji rysperydonu z haloperydołem. Amitryptylina nie wpływa na farmakokinetkę rysperydonu lub aktywnej frakcji przeciwpyschotycznej. Cymetydyna i ranitydyna powodują zwiększenie biodostępności rysperydonu, ale tylko nieznacznie aktywnej frakcji przeciwpyschotycznej.

Erytromycyna, inhibitor aktywności cytochromu CYP 3A4 nie wpływa na farmakokinetkę rysperydonu lub aktywnej frakcji przeciwpyschotycznej. Galantamina, inhibitor cholinoesterazy, nie ujawniła klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetkę rysperydonu i frakcji aktywnej przeciwpyschotycznie.

Badania z zastosowaniem donepezylu u zdrowych ochotników nie będących w podeszłym wieku nie wykazały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetkę rysperydonu lub aktywnej frakcji przeciwpyschotycznej.

Stosowanie rysperydonu razem z innymi lekami wiążącymi się silnie z białkami osocza nie ma istotnego klinicznie wpływu na odsetek wiązania z białkami żadnego z tych leków.

Patrz punkt 4.4 zwracający uwagę na zwiększenie śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem stosujących jednocześnie furosemid.

Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetkę walproinianu.

U pacjentów stosujących długotrwałą terapię związkami litu i terapię starymi lub typowymi neuroleptykami nie stwierdzono istotnej zmiany w farmakokinetyce litu po zastąpieniu jednocześnie stosowanego neuroleptyku rysperydonem.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z lekami, które powodują wydłużenie odcinka QT, np. inne neuroleptyki, leki przeciwaritmiczne klasy IA lub III, moksyflokscyna, erytromycyna, metadon, meflochina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, cyzapryd. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania rysperydonu z innymi lekami powodującymi zmiany stężenia elektrolitów, np. moczopędne leki tiazydowe (hipokalemia), gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia złośliwej arytmii (patrz punkt 4.4). Ponadto, należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania rysperydonu z innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie rysperydonu w krwi.

Spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie rysperydonu w żołądku.

Ciąża i laktacja

Chociaż badania eksperymentalne na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich toksycznych właściwości rysperydonu na reprodukcję, jednakże zaobserwowano niektóre efekty pośrednie prolaktyno- i OUN – zależne.

Nie zaobserwowano teratogenicznego działania rysperydonu w żadnym badaniu.

Nie ustalono bezpieczeństwa podawania rysperydonu w okresie ciąży u człowieka. Jednakże, rysperydon powinien być podawany w okresie ciąży jedynie wtedy, kiedy korzyści przewyższają ryzyko.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon są wydzielane z mlekiem. Wykazano, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon jest również wydzielany z mlekiem u kobiet. Zatem, kobiety otrzymujące rysperydon nie powinny karmić piersią.

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

Rysperydon może wpływać na aktywności wymagające czujności umysłowej. Pacjenci powinni zostać poinformowani, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych lub obsługiwali urządzeń mechanicznych zanim nie jest znana ich indywidualna reakcja na lek.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia snu, pobudzenie, lęk, bóle głowy. Sedację częściej odnotowywano u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Na ogół sedacja wykazuje się niewielkim nasileniem i jest przejściowa.

Poniższa lista zawiera działania niepożądane uszeregowane niezależnie od wskazania i ciężkości.

Częstość występowania objawów niepożądanych wyszczególniona poniżej wynika z następującej konwencji:
bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$).

Zaburzenie krwi i układu chłonnego

Niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Obrzęk. Notowano nieznaczne zmniejszenie liczby neutrofilów i (lub) trombocytów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$)

Donoszono o hiperglikemii lub zaostrzeniu istniejącej cukrzycy.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Zaburzenia snu, pobudzenie, lęk i ból głowy. Uspokojenie notowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Zazwyczaj uspokojenie jest lekkie i przemijające.

Niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Senność, znużenie, zawroty głowy, zaburzona koncentracja i dyskinezy późne. W większych dawkach – objawy pozapiramidowe.

Ortostatyczne zawroty głowy, złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki.

Zaburzenia oka

Niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zaburzenia widzenia.

Zaburzenia serca

Niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Niedociśnienie ortostatyczne, odruchowa tachykardia.

Odnotowano incydenty naczyniowo-mózgowe, w tym udary i przemijające niedokrwienie mózgu (patrz 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Rzadkie ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Wydłużenie odcinka QT, wielokształtny częstoskurcz komorowy Torsade de Pointes, zatrzymanie akcji serca, arytmia komorowa, tachykardia komorowa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zaparcia, niestrawność, nudności/wymioty, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt częste ($> 1/1000$, $< 1/100$)

Nieżyt nosa, wysypka i inne zaburzenia alergiczne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt częste ($> 1/1000$, $< 1/100$)

Nietrzymanie moczu. Zatrucie wodne z powodu nadmiernego pragnienia lub niedostatecznego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt częste: ($> 1/1000$, $< 1/100$)

Zależne od dawki zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu krwi, które może prowadzić do mlekotoku, ginekomastii, zaburzeń cyklu miesięczkowego i braku miesiączki. Priapizm, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji i zaburzenia orgazmu.

Zaburzenia ogólne

Rozregulowanie temperatury ciała.

Zdarzenia dotyczące serca

Leczenie rysperydonem może spowodować wydłużenie odcinka QT. Ponadto odnotowano przypadki nagłej niewytłumaczonej śmierci w przypadku terapii rysperydonem (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych pacjentów leczonych z powodu ostrej manii stosowanie rysperydonu prowadziło do wystąpienia objawów pozapiramidowych w 19,4% przypadków.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół obserwuje się objawy przedmiotowe i podmiotowe wywołane nadmiernym nasileniem znanego oddziaływania farmakologicznego rysperydonu. Obejmują one: senność, sedację, tachykardię, spadek ciśnienia tętniczego i objawy ze strony układu pozapiramidowego. Istnieją doniesienia o przedawkowaniu rysperydonu do 360 mg. Dostępne informacje sugerują szeroki zakres 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. Ustalić 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 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 lek Rispolen. 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

N 05 AX 08

Risperydona to selektywny antagonista monoaminergicznego o dużym powinowactwie zarówno do receptorów serotoninergicznych 5-HT₂, jak i receptorów dopaminergicznych D₂. Risperydona wiąże się również z receptorami alfa₁-adrenergicznymi i z mniejszym powinowactwem, z receptorami H₁-histaminergicznymi i alfa₂-adrenergicznymi. Risperydona nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Choć risperydona jest silnym antagonistą receptorów D₂, uważanym za lek przynoszący poprawę w zakresie pozytywnych objawów schizofrenii, słabiej hamuje czynności ruchowe i wykazuje słabsze działanie kateptyczne w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami. Zrównoważone antagonistyczne działanie na receptory serotoninowe i dopaminowe w OUN może ograniczyć tendencję do wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i afektywne schizofrenii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Risperydona jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu krwi w ciągu 1-2 godzin. Spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie risperydona z żołądka. Risperydona jest częściowo metabolizowany do 9-hydroksyrisperydona, który ma podobne działanie farmakologiczne jak risperydona. Łącznie tworzą aktywną (o działaniu przeciwpachotycznym) frakcję leku. Inną drogą metabolizmu risperydona jest N-dealkilacja. Po podaniu doustnym pacjentom z pachozą risperydona jest eliminowany, a okres półtrwania wynosi około 3 godziny, podczas gdy okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrisperydona wynosi około 24 godzin. Stan stacjonarny 9-hydroksyrisperydona osiągany jest po 4-5 dniach dawkowania. Stężenia w osoczu krwi są proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Risperydona jest szybko rozprowadzany w organizmie. Objętość dystrybucji wynosi 1-2 l/kg. W osoczu krwi risperydona szybko wiąże się z albuminami i α-1-kwasną glikoproteiną. Wiązanie białek osocza z risperydona wynosi 88%, a z 9-hydroksyrisperydona – 77%. W ciągu jednego tygodnia po podaniu leku 70% dawki jest wydalone w moczu, a 14% w kale. W moczu 35-45% dawki wydalone jest w postaci risperydona i 9-hydroksyrisperydona, a pozostała część stanowi nieaktywne metabolity.

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

Właściwości farmakokinetyczne risperydona, 9-hydroksyrisperydona i frakcji czynnej o działaniu przeciwpachotycznym u dzieci i dorosłych są porównywalne, odnośnie do badań nad sześciorgiem autystycznych dzieci (w wieku 3-7 lat). Średni okres półtrwania, dla risperydona i 9-hydroksyrisperydona był o 30-35% mniejszy niż u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności subchronicznej, w których podawano lek niedojrzałym płciowo szczurom i psom, występowało zależne od dawki oddziaływanie na narządy płciowe i gruczoły sutkowe u obu płci. Związane ono było ze zwiększonymi stężeniami prolaktyny w surowicy wywołanymi przez blokujące działanie risperydona na receptor dopaminowy D₂.

Kancerogenność: przeprowadzono badania na myszach Albino i szczurach Wistar. Dawki podawane były w mg/kg masy ciała, 2,4, 9,4 i 37,5 razy większe niż maksymalna zalecana dawka u ludzi. Pojawiły się statystycznie istotne zwiększone częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej i trzustki, jak również gruczolakoraka gruczołów sutkowych.

Leki przeciwpsychotyczne generalnie zwiększają stężenie prolaktyny u gryzoni; wzrost utrzymuje się w trakcie długotrwałego podawania. W trakcie badań nad rakotwórczością rysperydonu stężenia prolaktyny w surowicy nie były mierzone, niemniej jednak w badaniach toksyczności subchronicznej rysperydon zwiększał stężenia prolaktyny w surowicy 5 do 6 razy więcej niż u myszy i szczurów, gdy podawano te same dawki co w trakcie badań nad rakotwórczością. U gryzoni stwierdzone zostało zwiększenie częstości powstawania nowotworów gruczołów sutkowych, przysadki mózgowej i komórek wysp trzustkowych, po długotrwałym podawaniu innych leków przeciwpsychotycznych, gdzie prolaktyna uznawana była za czynnik mediacyjny. Niemniej jednak związek pomiędzy tymi odkryciami u gryzoni a potencjalnym ryzykiem dla ludzi jest wciąż nieznanym.

Mutagenność: zarówno badania *in vitro* jak i *in vivo* nie dostarczyły jakichkolwiek danych dotyczących potencjalnego działania mutagennego rysperydonu.

Plodność: w trzech badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję nie wykazano, by rysperydon zaburzał płodność u szczurów Wistar, które otrzymywały dawkę od 0,1 do 3 razy większą od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w mg/m^2 . W badaniu toksyczności subchronicznej na psach rasy Beagle, ruchliwość plemników i stężenie zmniejszyły się po dawkach rysperydonu wynoszących 0,6 do 10 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w mg/m^2 . Odnotowano również zależne od dawki zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy. Stężenie testosteronu w surowicy i parametry plemników częściowo powróciły do normy, lecz pozostały zmniejszone po zaprzestaniu terapii. Dawki, które nie spowodowały żadnego działania u szczurów i psów są nieznane.

Ciąża: potencjał teratogenności badany był w trzech badaniach Segmentu II na szczurach Wistar i Sprague-Dawley oraz w jednym badaniu Segmentu II na królikach nowozelandzkich. Częstość występowania wad rozwojowych nie uległa zwiększeniu w porównaniu z grupami kontrolnymi, po podaniu dawek 0,4 do 6 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki rysperydonu u ludzi w mg/m^2 . W trzech badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję u szczurów wystąpiło zwiększenie śmiertelności młodych w trakcie pierwszych czterech dni laktacji po dawkach 0,3 do 3 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w mg/m^2 . Nie wiadomo, czy śmiertelność ta spowodowana była bezpośrednim oddziaływaniem na płody lub młode, czy też wpływem na samice. Dawka nie wpływająca na śmiertelność młodych jest nieznana. W innym badaniu Segmentu III na szczurach otrzymujących dawkę rysperydonu 1,5 razy większą od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w mg/m^2 , wystąpiło zwiększenie liczby martwo urodzonych płodów. U nowo narodzonych szczurów zaobserwowano przenikanie rysperydonu przez łożysko. Odpowiednie, dobrze kontrolowane badania u kobiet w ciąży nie są dostępne. Odnotowano agenezję ciała modelowego u płodu wystawionego na działanie rysperydonu w macicy, jednak związek przyczynowy z leczeniem rysperydonem nie został ustalony.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki powlekanej:

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

Otoczka tabletki powlekanej:

Opadry Orange 02H23363:

hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), glikol propylenowy, żółcień pomarańczowa (E110), talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

Opakowania:

- 20 tabletek powlekanych (2 blistry po 10 szt.), w tekturowym pudełku,
- 30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 szt.), w tekturowym pudełku,
- 60 tabletek powlekanych (6 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

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
Polska

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

12707

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

27.02.2007

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