

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Disaperid, 1 mg, tabletki powlekane
Disaperid, 2 mg, tabletki powlekane
Disaperid, 3 mg, tabletki powlekane
Disaperid, 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki produktu Disaperid zawiera 1 mg, 2 mg, 3 mg lub 4 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

1 mg: Biała, podłużna tabletki powlekana o wymiarach 11 x 5,5 mm z rowkiem po obu stronach.
2 mg: Pomarańczowa, podłużna tabletki powlekana o wymiarach 11 x 5,5 mm z rowkiem po obu stronach.
3 mg: Żółta, podłużna tabletki powlekana o wymiarach 11 x 5,5 mm z rowkiem po obu stronach.
4 mg: Zielona, podłużna tabletki 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 oraz innych zaburzeń psychiatrycznych, w których dominują objawy pozytywne (takie jak: halucynacje, urojenia, zaburzenia myślenia, wrogość, podejrzliwość) oraz (lub) objawy negatywne (takie jak: zblednięcie afektu, emocjonalne i społeczne wycofywanie, zubożenie wypowiedzi).
Rysperydon łagodzi objawy afektywne (takie jak depresja, poczucie winy, niepokój) związane ze schizofrenią.
Rysperydon jest także skuteczny w podtrzymywaniu klinicznej poprawy uzyskanej w kontynuowanym leczeniu pacjentów, u których wystąpiła 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 i zachowania prowadzące do samookaleczenia się) są dominujące oraz gdy nefarmakologiczna terapia psychospołeczna nie przynosi pożądanego efektu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schizofrenia

Dorośli

Disaperid może być podawany 1 raz lub 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 właściwe może być

wolniejsze zwiększanie dawki, mniejsza dawka początkowa i mniejsza dawka podtrzymująca. Nie wykazano, aby dawki powyżej 10 mg na dobę były skuteczniejsze niż mniejsze 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 wymagana jest sedacja pacjenta, równocześnie z lekiem Disaperid 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 Disaperid należy podawać z zachowaniem ostrożności do chwili, gdy będą dostępne wyniki dalszych badań.

Dzieci

Nie ma doświadczeń w leczeniu dzieci ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat.

Choroba afektywna dwubiegunowa, epizody manii:

Dorośli

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

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się wolniejsze zwiększanie dawki i mniejszą dawkę podtrzymującą.

Dzieci

Nie ma doświadczeń w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Podobnie jak w przypadku każdego innego typu leczenia objawowego, należy regularnie przeprowadzać ocenę celowości kontynuowania stosowania leku Disaperid.

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 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 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 typu leczenia objawowego, należy regularnie przeprowadzać ocenę celowości kontynuowania stosowania leku Disaperid.

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

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

Niewydolność wątroby i nerek:

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

Zmiana innych leków przeciwpsychotycznych na Disaperid:

Jeśli jest to wskazane ze względów medycznych, zaleca się stopniowe odstawienie wcześniej stosowanego leku, równocześnie z rozpoczęciem podawania leku Disaperid.

W przypadku pacjentów przechodzących z neuroleptyków o przedłużonym uwalnianiu na Disaperid, podawanie leku Disaperid rozpoczyna się zamiast zastosowania preparatu o przedłużonym uwalnianiu w chwili kolejnego wstrzyknięcia 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 demencją.

U osób w podeszłym wieku z demencją, leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, zaobserwowano zwiększoną śmiertelność w porównaniu z placebo w metaanalizie 17 kontrolowanych badań atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.

W badaniach tych, leczenie pacjentów zarówno rysperydonem jak i furomisemidem było związane z większą częstością występowania zgonów w porównaniu z terapią pacjentów przyjmujących tylko rysperydon lub tylko furosemid. Jednakże mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie diuretykami tiazydowymi stosowanymi w małych dawkach) nie było związane z podobnymi wynikami.

Brak jednoznacznego mechanizmu, który mógłby być przyczyną zgonu.

Jednakże należy zachować szczególną ostrożność oraz rozważyć ryzyko i korzyści dotyczące jednoczesnego stosowania rysperydonu i furosemidu lub jednoczesnego podawania innych diuretyków, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu.

Bez względu na leczenie, odwodnienie było głównym czynnikiem ryzyka wpływającym na śmiertelność i powinno się go unikać u pacjentów w podeszłym wieku z demencją.

Zdarzenia niepożądane dotyczące naczyń mózgowych.

Nie zaleca się stosowania rysperydonu w leczeniu objawów behawioralnych demencji z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych (w tym udarów mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych).

Leczenie ostrych psychoz u pacjentów z demencją w wywiadzie powinno być tylko krótkotrwałe i prowadzone pod kontrolą specjalisty.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z demencją wskazują, że istnieje około 3-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych w przypadku stosowania rysperydonu (w tym udarów mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych) w porównaniu z placebo.

Działania niepożądane dotyczące naczyń mózgowych wystąpiły u 3,3% (33 z 989) pacjentów leczonych rysperydonem i u 1,2% (8 z 693) pacjentów leczonych placebo. Iloraz szans (przy przedziale ufności 95%) wynosił 2,96 (1,33; 7,45).

Lekarze powinni uważnie rozważyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych w przypadku stosowania produktu Disaperid (biorąc pod uwagę obserwacje dotyczące pacjentów w podeszłym wieku z demencją podane powyżej) przed rozpoczęciem leczenia u któregośkolwiek z pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie.

Należy także rozważyć inne czynniki ryzyka wystąpienia choroby naczyniowej mózgu takie jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów, migotanie przedsionków i inne.

Działanie blokujące receptory α

W związku z blokowaniem receptorów α przez rysperydon, obserwowane było niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki leku. Należy rozważyć zmniejszenie dawki leku w sytuacji wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego.

Rysperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami sercowo–naczyniowymi, w tym związanymi z wydłużeniem odstępu QT. W tej sytuacji dawka powinna być zwiększana stopniowo.

W badaniach klinicznych rysperydon nie był wiązany z wydłużeniem odstępu QTc.

Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zalecania rysperydonu z lekami wydłużającymi odstęp QT.

W wypadku, gdy wymagana jest sedacja, powinien być podany dodatkowy lek (taki jak benzodiazepina), zamiast zwiększenia dawki rysperydonu.

Dyskinezy późne/objawy pozapiramidowe

Stosowanie leków o właściwościach antagonisty receptora dopaminowego wiąże się z wywoływaniem dyskinez późnych w postaci rytmicznych mimowolnych ruchów, szczególnie języka i (lub) mięśni twarzy. Donoszono, że wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka rozwoju dyskinez późnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć odstawienie wszystkich leków przeciwpsychotycznych.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas stosowania neuroleptyków zgłaszano wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej.

W przypadku wystąpienia tego zespołu, stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, powinno być przerwane.

Zaleca się zmniejszenie o połowę dawki początkowej oraz kolejnych zwiększanych dawek u pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku przepisywania rysperydonu pacjentom z chorobą Parkinsona, gdyż teoretycznie może on powodować nasilenie choroby.

Hiperglikemia

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki hiperglikemii lub zaostrzenia uprzednio istniejącej cukrzycy u pacjentów leczonych rysperydonem.

Wskazana jest odpowiednia obserwacja kliniczna pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

Prolaktyna

Z powodu działania antagonistycznego rysperydonu w stosunku do receptora D_2 istnieje możliwość zwiększenia stężenia prolaktyny. Należy zachować ostrożność w przypadku nowotworów zależnych od prolaktyny.

Wiadomo, że klasyczne neuroleptyki obniżają próg drgawkowy. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, pacjentów należy uprzedzić o możliwości zwiększenia masy ciała.

Obserwowano bardzo rzadko ostre objawy odstawienne, w tym nudności, wymioty, pocenie się oraz bezsenność po nagłym odstawieniu dużych dawek leków przeciwpsychotycznych. Mogą także występować nawroty objawów psychotycznych i zaburzenia ruchowe (takie jak: akatyzja, dystonia, dyskinezy). Dlatego też zalecane jest stopniowe odstawianie leku.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzonym wchłanianiem glukozy i galaktozy nie powinni stosować leku Disaperid.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie oceniono systematycznie możliwych interakcji rysperydonu z innymi lekami.

Biorąc pod uwagę główne działanie rysperydonu na OUN, należy stosować go ostrożnie w skojarzeniu z innymi lekami działającymi ośrodkowo, w tym także z alkoholem.

Rysperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminy.

Wykazano, że karbamazepina zmniejsza stężenie w osoczu frakcji rysperydonu o działaniu przeciwpsychotycznym. Podobnego wpływu można spodziewać się w przypadku stosowania innych leków stymulujących enzymy metabolizujące w wątrobie. Po rozpoczęciu stosowania karbamazepiny lub innych leków indukujących enzymy wątrobowe dawkę rysperydonu należy ponownie ocenić i w razie konieczności zwiększyć.

W razie przerwania stosowania tych leków, dawkę rysperydonu należy ponownie ocenić i w razie konieczności zmniejszyć.

Fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre β -adrenolityki mogą zwiększać stężenie rysperydonu w osoczu krwi, nie zmieniają jednak stężenia frakcji czynnej o działaniu przeciwpsychotycznym. Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory CYP2D6, mogą zwiększać stężenie rysperydonu w osoczu, ale w mniejszym stopniu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

W przypadku rozpoczynania jednoczesnego stosowania fluoksetyny lub paroksetyny albo odstawienia tych leków, lekarz powinien ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu.

W oparciu o badania *in vitro* takie same interakcje mogą występować w przypadku stosowania haloperydolu. Amitryptylina nie wpływa na farmakokinetykę rysperydonu ani czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Cymetydyna i ranitydyna zwiększają biodostępność rysperydonu, jednak tylko w minimalnym stopniu zwiększają biodostępność frakcji przeciwpsychotycznej.

Erytromycyna, inhibitor CYP3A4, nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Galantamina, inhibitor cholinesterazy, nie wykazuje klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę rysperydonu ani czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Także badanie z zastosowaniem donepezylu u zdrowych ochotników, nie będących w podeszłym wieku, również nie wykazało klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę rysperydonu i frakcji przeciwpsychotycznej.

W przypadku stosowania rysperydonu razem z innymi lekami wiążącymi się silnie z białkami osocza, nie ma istotnej klinicznie zmiany w odsetkowym wiązaniu z białkami żadnego z tych leków.

W punkcie 4.4 zawarto informacje o występowaniu zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów w podeszłym wieku z demencją, którzy równocześnie przyjmowali furosemid i rysperydon.

Rysperydon nie wykazuje znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę walproinianu.

U pacjentów długotrwale leczonych litem oraz innymi typowymi neuroleptykami starszej generacji, nie zaobserwowano znaczących zmian w farmakokinetyce litu po zamianie neuroleptyku na rysperydon.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu z żołądka.

4.6 Ciąża i laktacja

Mimo że w badaniach na zwierzętach rysperydon nie wykazywał bezpośredniej toksyczności reprodukcyjnej,

obserwowano pewne pośrednie efekty związane z wpływem rysperydonu na wydzielanie prolaktyny i wpływem na ośrodkowy układ nerwowy.

W żadnym badaniu nie stwierdzono teratogennego działania rysperydonu. Nie ustalono jednak bezpieczeństwa stosowania rysperydonu w okresie ciąży u ludzi.

Z tego powodu Disaperid należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, kiedy korzyści przeważają nad ryzykiem.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że do mleka są wydzielane rysperydon oraz 9-hydroksyrysperydon.

Wykazano, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon są wydzielane także w mleku kobiet karmiących. Dlatego 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 powodu pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów lub obsługiwali maszyn do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość 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 jedynie przejściowa.

Zestawienie poniżej zawiera działania niepożądane niezależnie od wskazania oraz ich nasilenia.

Częstotliwość działań niepożądanych została zdefiniowana według następującej konwencji:

bardzo często	($\geq 1/10$);
często	($\geq 1/100$, $< 1/10$);
niezbyt często	($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
rzadko	($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
bardzo rzadko	($< 1/10000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Obrzęk. Donoszono o niewielkim zmniejszeniu liczby neutrofilii i (lub) trombocytów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Donoszono o hiperglikemii lub nasileniu istniejącej cukrzycy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Senność, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, dyskinezy późne.

Po dużych dawkach pozapiramidowe objawy niepożądane.

Ortostatyczne zawroty głowy, złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki.

Zaburzenia oka

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Zamazane widzenie.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Niedociśnienie ortostatyczne, tachykardia odruchowa.

W czasie leczenia rysperydonem donoszono o zdarzeniach dotyczących naczyń mózgowych, w tym udarze mózgu oraz przemijających napadach niedokrwiennych (patrz 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Zaparcia, dyspepsja, nudności/wymioty, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Nieżyt błony śluzowej nosa, wysypka i inne reakcje alergiczne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Nietrzymanie moczu, zatrucie wodne z powodu polidypsji lub nieprawidłowej sekrecji hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Zależne od dawki zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, które może doprowadzić do mlekotoku, ginekomastii, zaburzeń miesiączkowania i braku miesiączki.
Priapizm, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia orgazmu.

Zaburzenia ogólne

Zaburzenia regulacji temperatury ciała.

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół obserwuje się objawy przedmiotowe i podmiotowe wywołane nasileniem znanego oddziaływania farmakologicznego leku Disaperid. 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 QTc. W trakcie przedawkowania obserwowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QTc. 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 Disaperid. 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

Rysperydon to selektywny antagonistą monoaminergiczną o dużym powinowactwie zarówno do receptorów serotonergicznym 5-HT₂, jak i receptorów dopaminergicznym D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa₁-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami H₁-histaminergicznymi i alfa₂-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznym. Choć rysperydon jest silnym antagonistą D₂, uważanym za lek przynoszący poprawę w zakresie 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 OUN może ograniczyć tendencję do wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i afektywne schizofrenii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rysperydon jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu krwi w ciągu 1-2 godzin. Spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie rysperydonu z żołądka.

Rysperydon jest częściowo metabolizowany do 9-hydroksyrysperrydonu, który ma podobne działanie farmakologiczne jak rysperydon. Łącznie tworzą aktywną (o działaniu przeciwpsychotycznym) frakcję leku.

Inną drogą metabolizmu rysperydonu jest N-dealkilacja. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozą rysperydon jest eliminowany, a okres półtrwania wynosi około 3 godzin, podczas gdy okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrysperrydonu wynosi około 24 godzin. Stan stacjonarny 9-hydroksyrysperrydonu osiągany jest po 4-5 dniach dawkowania. Stężenia w osoczu krwi są proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Rysperydon jest szybko rozprowadzany w organizmie. Objętość dystrybucji wynosi 1-2 l/kg.

W osoczu krwi rysperydon szybko wiąże się z albuminami i α-1-kwasną glikoproteiną. Wiązanie białek osocza z rysperydonem wynosi 88%, a z 9-hydroksyrysperrydonem – 77%. W ciągu jednego tygodnia po podaniu leku 70% dawki jest wydalane w moczu, a 14% w kale. W moczu 35-45% dawki wydalane jest w postaci rysperydonu i 9-hydroksyrysperrydonu, a pozostałą część stanowią nieaktywne metabolity.

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

Właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-hydroksyrysperrydonu i frakcji czynnej o działaniu przeciwpsychotycznym u dzieci i dorosłych są porównywalne. Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych z udziałem 6 autystycznych dzieci (w wieku 3-7 lat), średni okres półtrwania zarówno rysperydonu jak i 9-hydroksyrysperrydonu 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, zaobserwowano zależne od dawki oddziaływanie na narządy płciowe i gruczoły sutkowe u obu płci. Wpływ ten był związany ze zwiększonym stężeniem prolaktyny w surowicy spowodowanym blokującym działaniem rysperydonu na receptor dopaminergiczny D₂.

Rakotwórczość

Badanie przeprowadzono na myszach rasy Albino i szczurach rasy Wistar.

Podawane dawki w mg/kg masy ciała były: 2,4; 9,4 i 37,5 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi. Wystąpiło statystycznie znaczące zwiększenie częstości pojawiania się gruczolaków przysadki mózgowej oraz endokrynnych gruczolaków trzustki oraz gruczolakoraków gruczołów sutkowych. Leki przeciwpsychotyczne na ogół zwiększają stężenia prolaktyny u gryzoni. Stan zwiększonego stężenia utrzymuje się w czasie długotrwałego podawania leku.

Stężenia prolaktyny w surowicy nie zostały ocenione podczas badania rakotwórczości rysperydonu. Pomimo tego, w badaniach toksyczności subchronicznej, rysperydon zwiększył stężenia prolaktyny w surowicy 5-6 razy bardziej u myszy i szczurów, gdy podawano tę samą dawkę jak w badaniach rakotwórczości. Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów gruczołu sutkowego, przysadki mózgowej oraz komórek wysp trzustkowych u gryzoni, po długotrwałym podawaniu innych leków przeciwpsychotycznych, przy czym prolaktynę uznano za czynnik pośredniczący.

Jednak związek między tymi obserwacjami otrzymanymi u gryzoni a potencjalnym ryzykiem dla ludzi, nie jest nadal znany.

Mutagenność

Zarówno testy *in vitro* jak i *in vivo* nie dostarczyły wyników świadczących o potencjalnym działaniu mutagennym rysperydonu.

Płodność

W trzech badaniach dotyczących reprodukcji, rysperydon nie wykazał zaburzenia płodności u szczurów rasy Wistar otrzymujących dawkę 0,1 do 3 razy większą od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w mg/m².

W badaniu toksyczności subchronicznej na psach rasy Beagle, ruchliwość oraz stężenie plemników były zmniejszone po podaniu dawek rysperydonu od 0,6 do 10 razy większych od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w mg/m².

Zaobserwowano także zależne od dawki zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy krwi.

Stężenie testosteronu w surowicy i parametry nasienia stopniowo wracały do normy, ale pozostawały zmniejszone po przerwaniu leczenia.

Nie są znane dawki nie powodujące żadnych efektów u szczurów i psów.

Ciąża

Teratogenność była oceniana podczas trzech badań Segmentu II na szczurach rasy Wistar i Sprague- Dawley oraz w jednym badaniu Segmentu II na królikach nowozelandzkich.

Częstość występowania wad rozwojowych nie była zwiększona w porównaniu z kontrolą, po podaniu dawek od 0,4 do 6 razy większych od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w mg/m².

W trzech badaniach reprodukcji na szczurach, zaobserwowano zwiększenie śmiertelności noworodków szczurzych w ciągu pierwszych czterech dni laktacji po dawkach od 0,3 do 3 razy większych od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w mg/m².

Nie wiadomo, czy przypadki śmiertelne były spowodowane bezpośrednim działaniem na płody lub noworodki szczurze czy działaniem na samice. Nie jest znana dawka nie wywołująca padnięć szczurzych noworodków.

W innym badaniu Segmentu III u szczurów otrzymujących rysperydon w dawce 1,5 razy większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w mg/m² zaobserwowano zwiększenie liczby martwo urodzonych noworodków szczurzych.

Stwierdzono u nowo narodzonych szczurów, iż rysperydon przenika przez łożysko.

Nie ma dostępnych odpowiednich, kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Opisywano agenezję ciała modelowatego u dziecka po wewnątrzmacicznej ekspozycji na rysperydon. Jednakże, nie ustalono związku przyczynowego z leczeniem rysperydonem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

Hypromeloza, dwutlenek tytanu (E171), glikol propylenowy, talk.

Dodatkowe substancje pomocnicze:

1 mg: Opadry White 02H28525: tytanu dwutlenek (E171);

2 mg: Opadry Orange 02H23363: żółcień pomarańczowa (E110);

3 mg: Opadry Yellow 02H22051: żółcień chinolinowa (E104);

4 mg: Opadry Green 02H21429: indygotyna (E132), żółcień chinolinowa (E104).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Al w tekturowym pudełku

1 mg: 20, 60 tabletek powlekanych

2 mg: 20, 60 tabletek powlekanych

3 mg: 20, 60 tabletek powlekanych

4 mg: 20, 60 tabletek powlekanych

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOGENED S.A.

ul. Pojezierska 99

91-342 Łódź

Polska

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

1 mg: 12657

2 mg: 12658

3 mg: 12659

4 mg: 12660

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

29.01.2007

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

29.01.2007