

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranperidon, 1 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Ranperidon, 2 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Ranperidon, 3 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Ranperidon, 4 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg, 2 mg, 3 mg lub 4 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Każda tabletki leku Ranperidon, 1 mg zawiera również 0,563 mg aspartamu.

Każda tabletki leku Ranperidon, 2 mg zawiera również 1,126 mg aspartamu.

Każda tabletki leku Ranperidon, 3 mg zawiera również 1,689 mg aspartamu.

Każda tabletki leku Ranperidon, 4 mg zawiera również 2,252 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Ranperidon, 1 mg: różowe, cętkowane, okrągłe tabletki z płaskimi brzegami, z wytłoczoną literą „R” na jednej stronie i cyfrą „1” na drugiej stronie.

Ranperidon, 2 mg: różowe, cętkowane, okrągłe tabletki z płaskimi brzegami, z wytłoczoną literą „R” na jednej stronie i cyfrą „2” na drugiej stronie.

Ranperidon, 3 mg: różowe, cętkowane, okrągłe tabletki z płaskimi brzegami, z wytłoczoną literą „R” na jednej stronie i cyfrą „3” na drugiej stronie.

Ranperidon, 4 mg: różowe, cętkowane, okrągłe tabletki z płaskimi brzegami, z wytłoczoną literą „R” na jednej stronie i cyfrą „4” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ranperidon jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych,
- w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem

występującym w chorobie Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego nie reagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób,

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schizofrenia

Dorośli

Ranperidon może być podawany raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. Dla większości pacjentów odpowiednia dawka wynosi od 4 do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane powolne zwiększanie dawkowania i mniejsze dawki początkowa i podtrzymująca.

Nie wykazano większej skuteczności dawek powyżej 10 mg na dobę w porównaniu z mniejszymi dawkami, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie należy ich stosować.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Ranperidon nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Dorośli

Ranperidon powinien być podawany raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg. W razie konieczności, zwiększanie dawki powinno odbywać się o 1 mg nie częściej niż raz na dobę. Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od skuteczności i tolerancji na lek u każdego pacjenta. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 6 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych.

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych objawowo, kontynuacja leczenia produktem Ranperidon powinna być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Ranperidon nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności, dawka może być zwiększana o 0,25 mg dwa razy na dobę, nie częściej niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów należy zastosować dawki do 1 mg dwa razy na dobę.

Nie należy stosować produktu Ranperidon dłużej niż 6 tygodni w leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera.

Lekarz powinien poddawać regularnej i częściej ocenie pacjentów rozważając potrzebę kontynuacji leczenia.

Zaburzenia zachowania

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 18 lat.

U osób o masie ciała 50 kg lub powyżej, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów lek jest skuteczny w dawce 0,5 mg raz na dobę, natomiast u innych konieczne może być stosowanie 1,5 mg raz na dobę. U osób o masie ciała poniżej 50 kg, zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkowanie może być indywidualnie dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,25 mg na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów lek jest skuteczny w dawce 0,25 mg raz na dobę, natomiast u innych konieczne może być stosowanie leku w dawce 0,75 mg raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych objawowo, kontynuacja leczenia produktem Ranperidon powinna być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

Nie zaleca się stosowania produktu Ranperidon u dzieci w wieku poniżej 5 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tym schorzeniu u dzieci w tej grupie wiekowej.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek eliminacja czynnej frakcji przeciwpsychotycznej następuje wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby występuje zwiększone stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu.

Niezależnie od wskazania, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, powinno się zmniejszyć o połowę dawkę początkową i kolejne dawki produktu Ranperidon oraz stosować wolniejsze zwiększanie dawek.

W tej grupie pacjentów produkt Ranperidon powinien być stosowany z ostrożnością.

Sposób podania

Ranperidon przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

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

Zamiana z innych leków przeciwpsychotycznych

Jeśli ma to uzasadnienie medyczne, zaleca się stopniowe wycofywanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia produktem Ranperidon. Podczas zmiany leczenia postacią depot leku przeciwpsychotycznego, na terapię produktem Ranperidon, należy rozpocząć ją od zastąpienia nim następnej planowanej iniekcji. Okresowo, należy rozważać konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

Przed podaniem produktu Ranperidon:

Opakowanie bezpośrednio należy otworzyć bezpośrednio przed podaniem leku. Wyjąć tabletkę z opakowania bezpośrednio suchymi rękami. Niezwłocznie umieścić tabletkę na języku. Po upływie kilku sekund tabletkę zacznie się rozpadać. Można użyć wody do popicia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Zwiększona umieralność u osób w podeszłym wieku z otępieniem

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, u osób w podeszłym wieku z otępieniem, które otrzymywały atypowe leki przeciwpsychotyczne występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach z rysperydonem w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów śmiertelność wynosiła 4,0% u pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% u pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wynosił 1,21 (0,7; 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat).

W dwóch dużych badaniach klinicznych zaobserwowano niewielkie zwiększenie ryzyka zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z demencją leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Dostępne dane nie pozwalają na dokładne określenie stopnia tego zjawiska. Nieznana jest też przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie jest jasne w jakim

stopniu zwiększenie umieralności zaobserwowane w badaniu wynikało ze stosowania leku przeciwpsychotycznego, a w jakim było skutkiem innych czynników u badanych pacjentów.

Jednoczesne stosowanie z furosemidem

W badaniach klinicznych rysperydonu, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej umieralności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną umieralność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie było związane z podobnymi obserwacjami.

Nie znaleziono dotąd patomechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje. Jednakże, należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz łączenia z innymi silnymi diuretykami. Zwiększona umieralność nie występuje u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na umieralność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

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

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne stwierdzono około 3-krotnie większe ryzyko zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego. Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych z udziałem głównie osób w podeszłym wieku (>65 lat) z demencją, wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ciężkie i nie, łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych rysperydonem, oraz u 1,2% (8/712) pacjentów, którym podawano placebo. Iloraz szans (przy 95% przedziale ufności) wynosił 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Zwiększone ryzyko nie może być wykluczone dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji pacjentów. Produkt leczniczy Ranperidon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

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

Lekarzom zaleca się przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania produktu Ranperidon u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Pacjentom lub opiekunom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych, takich jak nagłe osłabienie lub drętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz zaburzenia mowy lub widzenia. Bezwzględnie należy wtedy rozważyć zastosowanie wszelkich opcji terapeutycznych, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Produkt leczniczy Ranperidon należy stosować wyłącznie krótkotrwale w leczeniu upornej agresji u pacjentów z otępieniem występującym w chorobie Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wspierając metody nefarmakologiczne wykazujące ograniczoną skuteczność lub jej brak oraz gdy istnieje potencjalne ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych.

Pacjentów należy poddawać regularnej ocenie z rozważeniem potrzeby kontynuacji leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza podczas początkowej fazy leczenia. W badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano klinicznie znaczące niedociśnienie przy jednoczesnym stosowaniu rysperydonu i leków obniżających ciśnienie. Rysperydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodnictwa, odwodnienie, hipowolemia, zaburzenia krążenia mózgowego) i zgodnie z zaleceniami, zwiększać dawkę stopniowo (patrz pkt. 4.2.). W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, takich jak Ranperidon, odnotowano przypadki leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. W badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu leku do obrotu agranulocytozę obserwowano bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów).

Pacjentów z istotną klinicznie niską liczbą białych krwinek w wywiadzie lub leukopenią/neutropenią wywołaną stosowaniem leku należy obserwować podczas pierwszych kilku miesięcy leczenia, a w przypadku pojawienia się pierwszych objawów istotnego klinicznie zmniejszenia liczby białych krwinek, przy braku innych czynników przyczynowych, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu leczniczego Ranperidon.

Pacjenci z istotną klinicznie neutropenią powinni zostać poddani ścisłemu monitorowaniu pod kątem wystąpienia gorączki oraz innych objawów podmiotowych lub przedmiotowych zakażenia oraz należy natychmiast wdrożyć leczenie, jeśli takie objawy wystąpią. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów < 1 x 10⁹/l) należy przerwać podawanie produktu leczniczego Ranperidon, oraz monitorować liczbę białych krwinek do momentu wyzdrowienia.

Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Działanie leków wykazujących właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów dopaminowych związane jest z występowaniem późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza mięśni języka i (lub) twarzy. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka wystąpienia późnych dyskinez. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia wszelkimi lekami przeciwpsychotycznymi.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas kuracji lekami przeciwpsychotycznymi złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Ponadto, może wystąpić mioglobulinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

W przypadku przepisywania leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu Ranperidon, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Rysperydon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U obu grup może występować zwiększone ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na

leki przeciwpsychotyczne w obu grupach pacjentów; ci pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Objawy zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne mogą obejmować: splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia rysperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy.

W niektórych przypadkach obserwowano wcześniejszy wzrost masy ciała, który może stanowić czynnik predysponujący. Zgłaszano związek pomiędzy stosowaniem leku a kwasimą ketonową oraz bardzo rzadko ze śpiączką cukrzycową. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci leczeni jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym Ranperidonem, powinni być poddani ścisłej obserwacji w kierunku objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą powinni być monitorowani czy nie nastąpiło pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Zwiększenie masy ciała

W przypadku stosowania Ranperidonu odnotowano istotne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie sprawdzać masę ciała.

Hiperprolaktynemia

Hiperprolaktynemia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia produktem Ranperidon. Zaleca się badanie stężenia prolaktyny w osoczu u osób z działaniami niepożądanymi wskazującymi na podwyższony poziom prolaktyny (np. ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, brak owulacji, zaburzenia płodności, zmniejszone libido, zaburzenia wzrodu i mlekotok).

Badania hodowli tkankowych wskazują, że rozwój ludzkich nowotworów piersi może być stymulowany przez prolaktynę. Chociaż nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku.

Ranperidon należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynią lub guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując rysperydon pacjentom z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, bradykardią lub zaburzeniem równowagi elektrolitowej (niedoborem wapnia lub magnezu), ponieważ lek może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii.

Ostrożność należy także zachować w przypadku stosowania rysperydonu jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania rysperydonu u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżać próg drgawkowy.

Priapizm

W związku z działaniem blokującym receptor alfa-adrenergiczny podczas leczenia rysperydonem może wystąpić priapizm.

Regulacja temperatury ciała

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

Działanie przeciwwymiotne

Podczas badań przedklinicznych rysperydonu zaobserwowano działanie przeciwwymiotne. Działanie to, jeśli występuje u ludzi, może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania pewnych leków lub stanów, takich jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i nowotwór mózgu.

Niewydolność nerek i wątroby

Pacjenci z niewydolnością nerek mają mniejszą zdolność wydalania aktywnej frakcji przeciwpyschotycznej niż dorośli z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z niewydolnością wątroby wzrasta stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu (patrz punkt 4.2).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Przy stosowaniu leków przeciwpyschotycznych zaobserwowano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów przyjmujących leki przeciwpyschotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, należy zidentyfikować wszelkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ, przed, jak i w trakcie leczenia risperidonem oraz zastosować środki profilaktyczne.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*) zaobserwowano podczas operacji usunięcia zaćmy u pacjentów przyjmujących leki o antagonistycznym działaniu na receptory alfa 1a-adrenergiczne, w tym risperidon (patrz punkt 4.8).

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może zwiększać ryzyko powikłań ocznych podczas i po operacji. Przed zabiegiem należy poinformować chirurga okulistę, że pacjent obecnie przyjmuje lub stosował leki o antagonistycznym działaniu na receptory alfa 1a-adrenergiczne. Możliwa korzyść związana z zaprzestaniem stosowania leku blokującego receptor alfa 1 przed operacją usunięcia zaćmy nie została jeszcze ustalona i należy ją rozważyć wobec ryzyka zaprzestania leczenia przeciwpyschotycznego.

Dzieci i młodzież

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

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

Podawanie rysperydonu wiązano z umiarkowanym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Zaleca się określenie masy ciała pacjenta przed rozpoczęciem leczenia oraz regularną kontrolę

w trakcie leczenia. Zmiany wzrostu stwierdzone w długoterminowych, otwartych badaniach rozszerzonych mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Długotrwały wpływ rysperydonu na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany.

Ze względu na możliwość wpływu dłuższej trwającej hiperprolaktynemii na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe dzieci i młodzieży, należy prowadzić regularną ocenę kliniczną stanu endokrynologicznego pacjenta, obejmującą pomiary wzrostu, wagi, dojrzewania płciowego, kontrolę występowania menstruacji i innych potencjalnych działań związanych z prolaktyną.

W małym badaniu po wprowadzeniu leku na rynek zaobserwowano, że pacjenci w wieku 8-16 lat byli około 3,0-4,8 cm wyżsi niż pacjenci przyjmujący inne atypowe leki przeciwpsychotyczne. Badanie nie rozstrzyga czy stosowanie rysperydonu wpłynęło na ostateczny wzrost tych pacjentów w wieku dorosłym, czy szybszy wzrost wynikał z bezpośredniego wpływu rysperydonu na wzrost kości, czy z wpływu choroby na wzrost kości, czy też z lepszej kontroli choroby, co przekłada się na szybszy wzrost kości.

Podczas stosowania rysperydonu należy regularnie kontrolować występowanie objawów pozapiramidowych oraz innych zaburzeń ruchu.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2.

Substancje pomocnicze

Produkt Ranperidon zawiera aspartam. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmacodynamiczne

Leki wydłużające odstęp QT

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwaritmiczne (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, propadenon, amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (tj. amitryptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (tj. maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (tj. chinina i meflochina), oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemię, hipomagnezemię), bradykardię lub z lekami zmniejszającymi metabolizm wątrobowy rysperydonu. Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Leki działające ośrodkowo i alkohol

Rysperydon należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi ośrodkowo a w szczególności zawierającymi alkohol, opiaty, leki przeciwhistaminowe oraz benzodiazepiny ze względu na zwiększone ryzyko sedacji.

Lewodopa i antagoniści dopaminy

Rysperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy stosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków.

Leki działające hipotensyjnie

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

Paliperydon

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rysperydonu i paliperydonu, ponieważ paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i ich jednoczesne przyjmowanie może prowadzić do kumulatywnego działania czynnej frakcji przeciwpyszchotycznej.

Interakcje farmakokinetyczne

Jedzenie nie wpływa na absorpcję rysperydonu.

Rysperydon jest metabolizowany głównie z udziałem CYP2D6 i w mniejszym stopniu CYP3A4. Zarówno rysperydon i jego czynny metabolit 9-hydroksyrysperydon są substratami glikoproteiny P (Pgp). Substancje modyfikujące aktywność CYP2D6, lub substancje silnie hamujące lub indukujące aktywność CYP3A4 i (lub) P-gp, mogą wpływać na farmakokinetykę czynnej frakcji przeciwpyszchotycznej rysperydonu.

Silne inhibitory CYP2D6

Jednoczesne stosowanie rysperydonu z silnym inhibitorem CYP2D6 może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia rysperydonu a w mniejszym stopniu czynnej frakcji przeciwpyszchotycznej. Większe dawki silnego inhibitora CYP2D6 mogą zwiększać stężenie czynnej frakcji przeciwpyszchotycznej rysperydonu (np. paroksetyna, patrz niżej). Oczekuje się, że inne inhibitory CYP2D6, takie jak chinidyna, mogą podobnie wpływać na stężenie rysperydonu. Należy ponownie ocenić rysperydonu, podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania paroksetyny, chinidyny czy innego silnego inhibitora CYP2D6 szczególnie w większych dawkach.

Inhibitory CYP3A4 i (lub) P-gp

Jednoczesne podawanie rysperydonu z silnym inhibitorem CYP3A4 i (lub) P-gp może znacząco zwiększyć stężenie czynnej frakcji przeciwpyszchotycznej rysperydonu w osoczu. Należy ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu, podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania itrakonazolu czy innego silnego inhibitora CYP3A4 i (lub) P-gp.

Induktory CYP3A4 i (lub) P-gp

Jednoczesne podawanie rysperydonu z silnym induktorem CYP3A4 i (lub) P-gp może zmniejszyć stężenie czynnej frakcji przeciwpyszchotycznej rysperydonu w osoczu. Należy ponownie ocenić dawkowanie rysperydonu, podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego podawania karbamazepiny czy innego silnego induktora CYP3A4 i (lub) P-gp. Induktory CYP3A4 wykazują maksymalne działanie w zależności od czasu - ich maksymalne działanie może wystąpić co najmniej po 2 tygodniach po rozpoczęciu podawania. Podobnie, w razie zaprzestania ich stosowania, indukcja CYP3A4 może nie ustępować przynajmniej przez 2 tygodnie.

Leki silnie wiążące się z białkami

Nie stwierdza się istotnego klinicznie wypierania leków z białek osocza, gdy rysperydon przyjmuje się jednocześnie z lekami silnie wiążącymi się białkami.

W razie skojarzonego stosowania leków, należy zapoznać się z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych, w celu poznania szlaków metabolizmu i możliwej konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie wśród pacjentów dorosłych. Nie wiadomo czy wyniki tych badań mają znaczenie u dzieci i młodzieży.

Jednoczesne stosowanie środków psychostymulujących (np. metylofenidat) z rysperydonem u dzieci i młodzieży nie wpływa na farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania rysperydonu.

Przykłady

Poniżej wymieniono przykłady leków, które mogą wykazywać interakcje z rysperydonem lub nie wykazują interakcji z rysperydonem:

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę rysperydonu

Antybiotyki:

- Erytromycyna, umiarkowany inhibitor CYP3A4 i P-gp, nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.
- Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4 i P-gp, zmniejszała stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej w osoczu.

Antycholinoesterazy:

- Donepezil i galantamina, substraty zarówno CYP2D6 i CYP3A4, nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki przeciwpadaczkowe:

- Karbamazepina, silny induktor CYP3A4 i P-gp zmniejsza stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu krwi. Podobne działanie można zaobserwować podczas stosowania leków, takich jak np. fenytoina i fenobarbital, indukujących enzym wątrobowy CYP3A4 jak również P-gp.
- Topiramamat zmniejszał w umiarkowanym stopniu biodostępność rysperydonu, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Dlatego ta interakcja może nie mieć znaczenia klinicznego.

Leki przeciwgrzybicze:

- Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4 i P-gp, w dawkach 200 mg/dobę zwiększał stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej o około 70%, przy dawkach rysperydonu od 2 do 8 mg/dobę.
- Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4 i P-gp w dawkach 200mg/dobę zwiększał stężenie rysperydonu a zmniejszał stężenie 9-hydroksyryspyrydonu.

Leki przeciwpsychotyczne:

- Fenotiazyny mogą zwiększać stężenie rysperydonu w osoczu ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki przeciwwirusowe:

- Inhibitory proteazy: nie ma danych z oficjalnych badań; ponieważ jednak rytonawir jest silnym inhibitorem CYP3A4 i słabym inhibitorem CYP2D6, to rytonawir i wzmacniane rytonawirem inhibitory proteazy mogą zwiększać stężenia rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki beta-adrenolityczne:

- Niektóre leki beta-adrenolityczne mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Inhibitory kanałów wapniowych:

- Werapamil, umiarkowany inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, zwiększa stężenia rysperydonu i

jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki żołądkowo-jelitowe:

- Antagoniści receptora H2: Cymetydyna i ranitydyna, słabe inhibitory CYP2D6 i CYP3A4, zwiększały biodostępność rysperydonu, lecz tylko w niewielkim stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne:

- Fluoksetyna, silny inhibitor CYP2D6, zwiększa stężenie rysperydonu w osoczu lecz w mniejszym stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.
- Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, zwiększa stężenie rysperydonu w osoczu ale w dawkach do 20 mg/dobę, a w mniejszym stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Większe dawki paroksetyny mogą jednak zwiększać stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą zwiększać stężenia rysperydonu w osoczu, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Amitryptylina nie wpływa na farmakokinetykę rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.
- Sertralina, słaby inhibitor CYP2D6, a fluwoksamina, słaby inhibitor CYP3A4, w dawkach do 100 mg/dobę nie wywołują istotnych klinicznie zmian stężeń rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. W dawkach większych niż 100 mg/dobę sertralina lub fluwoksamina mogą jednak zwiększać stężenia rysperydonu i jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Wpływ rysperydonu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Leki przeciwpadaczkowe:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę walproinianu czy topiramatu.

Leki przeciwpsychotyczne:

- Arypiprazol, substrat CYP2D6 i CYP3A4: rysperydon w postaci tabletek lub wstrzyknięć nie wpływał na sumaryczną farmakokinetykę arypiprazolu i jego czynnego metabolitu dehydroarypiprazolu.

Glikozydy naparstnicy:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Lit:

- Rysperydon nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę litu.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu i furosemidu.

- Patrz punkt 4.4 dotyczący wzrostu śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku z demencją stosujących jednocześnie furosemid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego rysperydonu, lecz stwierdzano innego rodzaju toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wpływ rysperydonu u ludzi nie jest znany. U noworodków, których matki przyjmowały leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon) w trzecim trymestrze ciąży mogą po urodzeniu wystąpić działania niepożądane w tym objawy pozapiramidowe i (lub) odstawienne o różnym natężeniu i czasie trwania. Obserwowano następujące działania niepożądane: pobudzenie, hipertonię, hipotonię, drżenie, senność, trudności w oddychaniu i zaburzenia związane z karmieniem. W związku z tym, konieczna jest właściwa obserwacja noworodków. Produktu leczniczego Ranperidon nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to

bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności przerwania terapii podczas ciąży, nie należy przerywać leczenia gwałtownie.

Karmienie piersią

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu do mleka. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon także przenikają w małych ilościach do mleka kobiet karmiących. Brak danych dotyczących działań niepożądanych występujących u niemowląt karmionych piersią. Dlatego należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści.

Płodność

Podobnie jak w przypadku innych leków będących antagonistami receptorów dopaminy D₂, Ranperidon zwiększa stężenie prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować wytwarzanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) w podwzgórzu, co powoduje zmniejszone wydzielanie gonadotropin w przysadce mózgowej. To z kolei może hamować czynności rozrodcze poprzez upośledzenie steroidogenezy w gonadach zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.

Nie odnotowano istotnego działania w badaniach nieklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Ranperidon może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ nerwowy i zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom powinno się doradzać powstrzymanie się od prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn, do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość $\geq 10\%$) to: parkinsonizm, sedacja/senność, ból głowy oraz bezsenność.

Działania niepożądane, które prawdopodobnie są zależne od dawki obejmowały parkinsonizm i akatyzię.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu z częstotliwością ich występowania ocenioną na podstawie badań klinicznych. Zastosowano następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W każdej grupie o określonej częstości, działania niepożądane są wymienione w kolejności od najbardziej do mniej ciężkich.

Działania niepożądane uporządkowano wg klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

<i>Często</i>	zapalenie płuc, grypa, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, zapalenie zatok, zakażenie ucha;
<i>Niezbyt często</i>	zakażenie wirusowe, zapalenie migdałków, miejscowe zapalenie tkanki łącznej, zapalenie skóry obwodowych części kończyn, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, grzybica paznokci, zakażenie oka;
<i>Rzadko</i>	zakażenie;

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Niezbyt często</i>	neutropenia, zmniejszona liczba białych krwinek, niedokrwistość, trombocytopenia, zmniejszona wartość hematokrytu, zwiększona liczba eozynofili;
<i>Rzadko</i>	agranulocytoza ^C ;

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość;
<i>Rzadko</i>	reakcja anafilaktyczna ^C ;

Zaburzenia endokrynologiczne

<i>Często</i>	hiperprolaktynemia ^a ;
<i>Rzadko</i>	nieodpowiednie wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Często</i>	wzmoczone łaknienie, zmniejszone łaknienie, zwiększenie masy ciała;
<i>Niezbyt często</i>	cukrzyca ^b , hiperglikemia, nadmierne pragnienie, zmniejszenie masy ciała, anoreksja, wzrost stężenia cholesterolu we krwi;
<i>Rzadko</i>	przewodnienie ^c , hipoglikemia, hiperinsulinemia ^c , zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi;
<i>Bardzo rzadko</i>	cukrzycowa kwasica ketonowa;

Zaburzenia psychiczne

<i>Bardzo częste</i>	bezsensowność ^d ;
<i>Częste</i>	niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu, depresja;
<i>Niezbyt częste</i>	stan splątania, mania, obniżenie libido, nerwowość, koszmary senne;
<i>Rzadkie</i>	brak orgazmu, przytępiiony afekt;

Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często</i>	sedacja/sensowność, parkinsonizm ^d , ból głowy;
<i>Często</i>	akatyzyja ^d , zawroty głowy, drżenie, dystonia ^d , dyskineza ^d ;
<i>Niezbyt często</i>	dyskineza późna, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, obniżony poziom świadomości, drgawki ^d , omdlenie, pobudzenie psychomotoryczne, zaburzenia równowagi, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, zaburzenia uwagi, dyzartria, dysgeuzja, hipestezja, parastezja;
<i>Rzadko</i>	złośliwy zespół neuroleptyczny, śpiączka cukrzycowa, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, drżenia głowy;

Zaburzenia oka

<i>Często</i>	niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek;
<i>Niezbyt często</i>	przekrwienie oczu, suche oko, zwiększone łzawienie, światłowstręt;
<i>Rzadko</i>	jaskra, zaburzenia ruchu gałek ocznych, uciekanie gałek ocznych, zaschnięta wydzielina na brzegach powiek, zespół wiotkiej tęczówki (śródooperacyjny) ^C ;

Zaburzenia ucha i błędnika

<i>Niezbyt często</i>	ból ucha, szumy uszne, zawroty głowy;
-----------------------	---------------------------------------

Zaburzenia serca

<i>Często</i>	tachykardia;
<i>Niezbyt często</i>	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, bradykardia, nieprawidłowości w zapisie EKG, kołatanie;
<i>Rzadko</i>	arytmia zatokowa;

Zaburzenia naczyniowe

<i>Często</i>	nadciśnienie;
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienia;
<i>Rzadko</i>	zatorowość płucna, zakrzepica żył;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

<i>Często</i>	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani;
<i>Niezbyt często</i>	świszczący oddech, zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, zaburzenia oddychania, rzęzenie, przekrwienie dróg oddechowych, dysfonia;
<i>Rzadko</i>	zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja;

Zaburzenia żołądka i jelit

<i>Często</i>	wymioty, biegunka, zaparcia, nudności, ból brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, suchość w ustach, ból zębów;
<i>Niezbyt często</i>	zaburzenia połykania, niżyty żołądka i jelit, nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu, wzdęcia z oddawaniem gazów;
<i>Rzadko</i>	niedrożność mechaniczna jelit, zapalenie trzustki, obrzęk języka, zapalenie czerwieni warg;
<i>Bardzo rzadko</i>	niedrożność jelit;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

<i>Często</i>	wysypka, rumień;
<i>Niezbyt często</i>	zmiany skórne, zaburzenia skóry, świąd, trądzik, odbarwienia skóry, łysienie, łojotokowe zapalenie skóry, sucha skóra, nadmierne rogowacenie, egzema, pokrzywka;
<i>Rzadko</i>	wysypka polekowa, łupież;
<i>Bardzo rzadko</i>	obrzęk naczynioruchowy;

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

<i>Często</i>	bóle stawów, ból pleców, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-kostne;
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi;
<i>Rzadko</i>	rabdomioliza;

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

<i>Często</i>	nietrzymanie moczu;
<i>Niezbyt często</i>	bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, częstomocz;

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

<i>Rzadko:</i>	objawy odstawienne u noworodków ^c ;
----------------	--

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

<i>Niezbyt często</i>	brak miesiączki, zaburzenia seksualne, zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania ^d , upławy z pochwy, ból sutków, uczucie dyskomfortu w sutkach;
<i>Rzadkie</i>	priapizm ^c , opóźnienie miesiączki, obrzęk sutków, powiększenie sutków wydzielina z sutków;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

<i>Często</i>	gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk ^d , astenia, ból w klatce piersiowej, ból;
<i>Niezbyt często</i>	obrzęk twarzy, nieprawidłowy chód, samopoczucie odbiegające od normy, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, podwyższenie temperatury ciała, uczucie dyskomfortu;

Rzadko hipotermia, obniżenie temperatury ciała, zespół odstawienny, uczucie zimna w kończynach, stwardnienie^c;

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;

Rzadko żółtaczką;

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często upadek;

Niezbyt często ból związany z zabiegami medycznymi.

^aHiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń miesiączkowania, braku miesiączki, braku owulacji, mlekotoku, zaburzeń płodności, zmniejszonego libido, zaburzeń wzroku.

^bPodczas badań kontrolowanych placebo cukrzycę zaobserwowano u 0,18% pacjentów leczonych rysperydonem w porównaniu do 0,11% w grupie przyjmującej placebo. Całkowite występowanie we wszystkich badaniach klinicznych wśród wszystkich pacjentów leczonych rysperydonem wynosiło 0,43%.

^cNie zaobserwowano w badaniach klinicznych, ale zaobserwowano po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu.

^dZespół pozapiramidowy może objawiać się: **parkinsonizmem** (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, wzmożenie napięcia mięśniowe, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła, drżenia spoczynkowe), **akatyzią** (akatyzią, niepokój ruchowy, hyperkineza i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, **dyskinezą** (dyskineza, drżenia mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. **Dystonia** obejmuje dystonię, hipertonię, zwiększone napięcie mięśni, kręć szyi, mimowolne skurcze mięśni, skurcze mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękocisk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. **Bezsenna** obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Drgawki** obejmują: napady pierwotne uogólnione; **Zaburzenia miesiączkowania** obejmują: nieregularną miesiączkę, rzadkie miesiączki; **Obrzęk** obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty.

Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania leków zawierających paliperydon

Paliperydon to aktywny metabolit rysperydonu, dlatego też profile działań niepożądanych tych związków (w tym zarówno stosowanych doustnie, jak i dożylnie) są podobne do siebie. Poza wspomnianymi powyżej działaniami niepożądanymi, podczas stosowania produktów zawierających paliperydon odnotowano następujące działania niepożądane, które mogą również wystąpić podczas stosowania Ranperidonu.

Zaburzenia serca: zespół tachykardii postawno-ortostatycznej.

Oddziaływania związane z grupą leków

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych stwierdzano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Innymi związanymi z klasą oddziaływaniami sercowymi opisywanymi dla leków przeciwpsychotycznych, w przypadku których występuje wydłużenie odstępu QT są: arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa, nagła śmierć, zatrzymanie akcji serca i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zaobserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatory tętnicy płucnej oraz zakrzepice żył głębokich (częstość nieznana).

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo określano stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią poddawanych terapii z zastosowaniem rysperydonu i placebo spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o $>7\%$ masy początkowej. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnego wzrostu ilości przypadków zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej rysperydon (18%), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (9%). Analizując połączone dane z kontrolowanych placebo, trwających 3 tygodnie badań z udziałem dorosłych pacjentów z ostrą manią, częstość występowania wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ w momencie zakończenia badania był porównywalny dla grup otrzymujących rysperydon (2,5%) oraz grup otrzymujących placebo (2,4%) i był nieznacznie większy w aktywnej grupie kontrolnej (3,5%).

W populacji dzieci i młodzieży wykazujących zaburzenia zachowania i inne zachowania destrukcyjne, w badaniach długoterminowych stwierdzono wzrost masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach leczenia. Oczekiwany wzrost masy ciała dla normalnych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi 3 do 5 kg rocznie. W wieku od 12 do 16 lat, u dziewcząt utrzymuje się tempo wzrostu masy ciała wynoszące od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców masa wzrasta o około 5 kg rocznie.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Poniżej opisano działania niepożądane leku, które obserwowano częściej u pacjentów w podeszłym wieku z demencją lub u dzieci niż u osób dorosłych:

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem

Przejęciowe napady niedokrwienne oraz zdarzenia mózgowo-naczyniowe były działaniami niepożądanymi opisywanymi w badaniach klinicznych z udziałem starszych osób z demencją, występowały one z częstością odpowiednio 1,4% i 1,5%. Dodatkowo, opisywano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w innych populacjach osób dorosłych i wynoszącą $\geq 5\%$: infekcje dróg moczowych, obrzęk obwodowy, ospałość i kaszel.

Dzieci i młodzież

Zasadniczo, rodzaj działań niepożądanych powinien być podobny do tych zaobserwowanych u dorosłych. U dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) opisywano następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ i przekraczającą dwukrotnie odpowiednią częstość stwierdzaną u osób dorosłych w badaniach klinicznych: senność/sedacja, zmęczenie, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęk błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączka, drżenie, biegunka i mimowolne oddawanie moczu. Wpływ długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został jeszcze odpowiednio zbadany (patrz punkt 4.4, podpunkt „Dzieci i młodzież”).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Opisywane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania były na ogół nadmiernie wyrażonymi znanymi, farmakologicznymi skutkami działania rysperydonu. Należały do nich: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu zanotowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawki. Opisywano występowanie *torsade de pointes* w związku ze skojarzonym przedawkowaniem doustnego rysperydonu i paroksetyny.

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

Leczenie

Należy uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie natlenienie i wentylację. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka (gdy pacjent jest nieprzytomny, po zaintubowaniu) oraz podanie węgla aktywowanego razem ze środkami przeczyszczającymi jedynie w przypadku, gdy przyjęcie leku nastąpiło mniej niż godzinę wcześniej. Natychmiast należy rozpocząć kontrolowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu.

Nie ma antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy wdrożyć leki antycholinergiczne. Należy dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AX08.

Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotonergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznych D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa₁-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami alfa₂-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Działania farmakodynamiczne

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność rysperydonu w krótkoterminowej terapii schizofrenii stwierdzono w czterech badaniach trwających od 4 do 8 tygodni, które obejmowały ponad 2500 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii. W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym podawanie rosnących dawek rysperydonu do 10 mg/dobę, podawanych dwa razy na dobę, stwierdzono, że rysperydon był bardziej skuteczny niż placebo wg oceny w skali Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). W 8-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem czterech stałych dawek rysperydonu (2, 6, 10 i 16 mg/dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono, że wszystkie cztery grupy wykazują lepsze wyniki w skali Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) w porównaniu z placebo. W 8-tygodniowym badaniu dotyczącym porównania dawek z zastosowaniem pięciu stałych dawek rysperydonu (1, 4, 8, 12 i 16 mg/dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono lepsze wyniki w skali PANSS dla grup otrzymujących dawki 4, 8 i 16 mg/dobę w porównaniu z grupą otrzymującą 1 mg/dobę rysperydonu. W 4-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym porównania dawek, przeprowadzonym z zastosowaniem dwóch stałych dawek rysperydonu (4 i 8 mg/dobę, podawanych raz na dobę), obie grupy uzyskały lepsze wyniki w skali PANSS w porównaniu z placebo, łącznie z całkowitym wynikiem PANSS i miarą odpowiedzi (>20% zmniejszenia całkowitego wyniku PANSS). W ramach dłuższego badania, dorosłych pacjentów ambulatoryjnych spełniających w większości kryteria DSM-IV dla schizofrenii, i klinicznie stabilnych od co najmniej 4 tygodni w okresie przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, randomizowano do grup otrzymujących 2 do 8 mg/dobę rysperydonu lub haloperydolu i przez 1 do 2 lat prowadzono obserwacje czy nie występują nawroty choroby. U pacjentów otrzymujących rysperydon stwierdzono znacząco dłuższy okres do wystąpienia nawrotu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi haloperydol.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Skuteczność monoterapii ostrych epizodów manii związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I z zastosowaniem rysperydonu wykazano w trzech podwójnie ślepych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych na około 820 pacjentach z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I, w oparciu o kryteria DSM-IV. W badaniach tych wykazano, że rysperydon w dawce od 1 do 6 mg/dobę (dawka początkowa 3 mg w dwóch badaniach i 2 mg jednym badaniu) był znacząco bardziej skuteczny od placebo w odniesieniu do wcześniej ustalonego punktu końcowego, tzn. zmiany w stosunku do wyniku początkowego w skali Young Mania Rating Scale (YMRS) w tygodniu 3. Wtórne wyniki skuteczności były ogólnie zgodne z wynikami pierwotnymi. Odsetek pacjentów, u których po 3 tygodniach zanotowano zmniejszenie o $\geq 50\%$ łącznego wyniku YMRS w stosunku do wyniku początkowego był znacząco większy dla rysperydonu niż dla placebo. W jednym z badań stworzono grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano 9-tygodniową, podwójnie ślepą fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w dalszym ciągu i była w tygodniu 12 porównywalna dla rysperydonu i haloperydolu.

Skuteczność rysperydonu podawanego ze środkami stabilizującymi nastrój, w leczeniu ostrej manii wykazano w dwóch trwających 3 tygodnie, podwójnie ślepych badaniach, obejmujących około 300 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla zaburzeń dwubiegunowych typu I. W jednym 3-tygodniowym badaniu stwierdzono, że rysperydon w dawce od 1 do 6 mg/dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg/dobę podawaną z litem lub walproinianem zapewniał osiągnięcie lepszego wyniku niż podawanie samego litu lub walproinianu, w odniesieniu do określonego wcześniej punktu końcowego, tzn. zmiany całkowitego wyniku w skali YMRS w tygodniu 3 względem wartości początkowej. W drugim, trwającym trzy tygodnie badaniu, rysperydon podawany w dawce od 1 do 6 mg/dobę, z początkową dawką 2 mg/dobę, w skojarzeniu z litem, walproinianem lub karbamazepiną nie okazał się skuteczniejszy niż sam lit, walproinian lub karbamazepina w obniżaniu wyniku w skali YMRS. Możliwym wyjaśnieniem niepowodzenia tego badania jest indukcja rysperydonu i klirensu 9-hydroksy-rysperrydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadzi do mniejszych niż terapeutyczne stężenia rysperydonu i 9-hydroksy-rysperrydonu. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w połączeniu z litem i walproinianem zapewniał większe obniżenie wyniku w skali YMRS, w porównaniu z działaniem samego litu lub walproinianu.

Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem

Skuteczność rysperydonu w leczeniu Behawioralnych i Psychologicznych Objawów Demencji (ang. BPSD, *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*), obejmujących zaburzenia zachowania, takie jak: agresja, pobudzenie, psychoza, nadmierna aktywność i zaburzenia afektywne, wykazano w trzech podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo, badaniach przeprowadzonych z udziałem 1150 pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W jednym z badań zastosowano stałe dawki rysperydonu wynoszące 0,5, 1 i 2 mg/dobę. W dwóch badaniach z dawką elastyczną grupy obejmowały dawkowanie rysperydonu w zakresie od 0,5 do 4 mg/dobę, oraz od 0,5 do 2 mg/dobę, odpowiednio. Stwierdzono statystycznie istotną i klinicznie znaczącą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji, i mniej zaznaczoną w leczeniu pobudzenia i psychozy u pacjentów w podeszłym wieku z demencją (wg pomiarów w skali Behavioural Pathology In Alzheimer's Disease Rating Scale [BEGAVE-AD] i Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Wpływ terapeutyczny rysperydonu był niezależny od wyniku w skali Mini-Mental State Examination (MMSE) (a w konsekwencji od zaawansowania demencji), od uspokajających właściwości rysperydonu, od obecności lub braku psychozy, od typu demencji - związanej z chorobą Alzheimera, naczyniowej lub mieszanej. (Patrz także punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Zaburzenia zachowania

Skuteczność rysperydonu w krótkoterminowym leczeniu zachowań destrukcyjnych wykazano w dwóch podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych z udziałem 240 pacjentów w wieku od 5 do 12 lat, z diagnozą zaburzeń zachowania (DBD) wg kryteriów DSM-IV oraz graniczną funkcją intelektualną lub łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem zdolności uczenia się/upośledzeniem psychicznym. W tych dwóch badaniach stwierdzono, że rysperydon w dawkach od 0,02 do 0,06 mg/kg mc. /dobę był znacznie skuteczniejszy od placebo w odniesieniu do osiągnięcia pierwotnego punktu końcowego, tzn. zmiany wyniku w podskali Conduct Problem skali Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) względem wartości początkowej w tygodniu 6.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ranperidon jest metabolizowany do 9-hydroksy-rysperydonu, który ma podobne działanie farmakologiczne do rysperydonu (patrz punkt Biotransformacja i wydalanie).

Wchłanianie

Rysperydon jest po podaniu doustnym całkowicie wchłaniany i w ciągu 1 do 2 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu krwi. Bezwzględna dostępność biologiczna rysperydonu w jamie ustnej wynosi 70% (CV=25%). Względna dostępność biologiczna rysperydonu w jamie ustnej z tabletki wynosi 94% (CV=10%) w porównaniu z roztworem.

Obecność pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku, dlatego rysperydon może być podawany w trakcie posiłków lub pomiędzy posiłkami. Stan stacjonarny rysperydonu jest osiągnięty u większości pacjentów w ciągu jednego dnia. Stan stacjonarny 9-hydroksyrysperydonu jest osiągnięty w ciągu 4-5 dni dawkowania.

Dystrybucja

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

Biotransformacja i wydalanie

Rysperydon jest metabolizowany przez cytochrom P-450 2D6 do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrysperydon tworzą czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 jest przedmiotem polimorfizmu genowego. Osoby intensywnie metabolizujące w CYP 2D6 zamieniają szybko rysperydon na 9-hydroksy-rysperydon, podczas gdy osoby słabo metabolizujące w CYP 2D6

zamieniają go znacznie wolniej. Chociaż osoby intensywnie metabolizujące mają mniejsze stężenia rysperydonu a większe stężenia 9-hydroksy-rysperydonu niż osoby ze słabym metabolizmem, to farmakokinetyki rysperydonu i 9-hydroksy-rysperydonu łącznie (tzw. aktywna frakcja przeciwpysychotyczna), po podaniu dawki jednorazowej i wielokrotnych dawkach są podobne w obu populacjach.

Inną ścieżką metaboliczną rysperydonu jest N-dealkilacja. Badania in vitro przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że rysperydon w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje znacząco metabolizmu leków ulegających przemianom katalizowanym przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5. W okresie tygodnia od chwili podania, 70% dawki jest wydalane z moczem, a 14% z kałem. W moczu, rysperydon oraz 9-hydroksy-rysperydon reprezentuje 35-45% dawki. Pozostała część to nie wykazujące aktywności metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania rysperydonu wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpysychotycznym wynosi 24 godziny.

Liniowość/nieliniowość

Stężenie rysperydonu w surowicy krwi w zakresie dawek terapeutycznych wykazuje zależność proporcjonalną do dawki.

Osoby w podeszłym wieku, osoby z niewydolnością wątroby lub nerek

Badania farmakokinetyki dotyczące jednorazowej dawki rysperydonu podanego doustnie wykazały istnienie większego stężenia w osoczu o średnio 43%, dłuższy czas półtrwania o 38% i zmniejszenie o 30% klirensu aktywnej frakcji przeciwpysychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku.

U dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek klirens czynnej frakcji przeciwpysychotycznej wynosił około 48% klirensu u młodych zdrowych dorosłych osób. U dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek klirens czynnej frakcji przeciwpysychotycznej wynosił około 31% klirensu u młodych zdrowych dorosłych osób. Okres półtrwania czynnej frakcji przeciwpysychotycznej wynosił 16,7 godzin u młodych dorosłych, 24,9 godzin u dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,5 razy dłuższy niż u młodych dorosłych), oraz 28,8 godzin u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,7 razy dłuższy niż u młodych dorosłych). Stężenie rysperydonu w osoczu krwi u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednakże średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu zwiększyło się u tych pacjentów o około 37,1%.

Klirens i okres półtrwania w fazie eliminacji podanego doustnie rysperydonu i czynnej frakcji przeciwpysychotycznej u dorosłych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie różniły się znacząco od parametrów u młodych zdrowych dorosłych osób.

Dzieci i młodzież

U dzieci, właściwości farmakokinetyczne rysperydonu, 9-hydroksyrysperydonu oraz czynnej frakcji przeciwpysychotycznej są zbliżone do właściwości farmakokinetycznych u osób dorosłych.

Płeć, rasa, palenie tytoniu

Analiza farmakokinetyki w populacji nie ujawniła istnienia jakiegokolwiek zależnej od płci, rasy, czy palenia tytoniu różnicy farmakokinetyki rysperydonu lub aktywnej frakcji przeciwpysychotycznej po podaniu rysperydonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego, przeprowadzonych na niedojrzałych płciowo szczurach i psach, podczas długotrwałego podawania leku zaobserwowano zależne od dawki działanie na gruczoły sutkowe i układ rozrodczy u samców i samic. Działania te wynikały ze zwiększonych stężeń prolaktyny w surowicy krwi, na skutek zablokowania receptora dopaminergicznego D₂ przez rysperydon. Ponadto badania na kulturach tkankowych sugerują, że rozwój komórek w ludzkich

guzach sutka może być stymulowany przez prolaktynę. Rysperydon nie miał działania teratogenne u szczurów i królików. W badaniach wpływu rysperydonu na reprodukcję szczurów, działania niepożądane dotyczyły zachowań rodziców podczas kojarzenia się w pary oraz masy urodzeniowej i przeżywalności potomstwa. U szczurów ekspozycja na rysperydon w okresie płodowym wiązała się z deficytami funkcji poznawczych u zwierząt dorosłych. Inne środki będące antagonistami dopaminy, podane ciężarnym zwierzętom, negatywnie oddziaływały na uczenie się i rozwój motoryczny potomstwa. W badaniu toksyczności przeprowadzonym na młodych szczurach, stwierdzono zwiększoną śmiertelność i opóźnienie rozwoju fizycznego. U młodych psów w 40-tygodniowym badaniu wystąpiło opóźnienie dojrzewania płciowego. Na podstawie pola pod krzywą (AUC) stwierdzono, że narażenie psów 3,6 razy większe od maksymalnej ekspozycji u młodzieży (1,5 mg/dobę) nie spowodowało zaburzeń wzrostu kości długich u psów. Wpływ na kości długie i dojrzewanie płciowe psów zaobserwowano podczas ekspozycji psów 15 razy większej od maksymalnej ekspozycji na lek u młodzieży.

Rysperydon nie wykazywał działania genotoksycznego w szeregu testów. W badaniach nad działaniem rakotwórczym rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano wzrost gruczolaka przysadki (mysz), gruczolaka trzustki (szczur), gruczolaka gruczołów mlecznych (oba gatunki). Guzy te można powiązać z przedłużającym się antagonizmem względem dopaminy D₂ i hiperprolaktynemią. Znaczenie tych obserwacji dotyczących gryzoni dla ryzyka u ludzi jest nieznane. Modele zwierzęce *in vitro* i *in vivo* wykazały, że duże dawki rysperydonu mogą powodować wydłużenie odstępu QT, który był związany z teoretycznie zwiększonym u pacjentów ryzykiem częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu węglan, ciężki
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Aspartam (E951)
Sacharyna sodowa
Talk
Aromat mięty pieprzowej 517
Lewomentol
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej formowanej na zimno, błyszczącej na jednej stronie, hartowanej na miękko, gładkiej, z matową stroną lakierowaną, pokrytą orientowaną folią poliamidową, błyszcząca strona lakierowana, laminowana do folii PVC, z tylną częścią z folii aluminiowej pokrytej lakierem zgrzewanym na gorąco.

Opakowania zawierające po 20, 28, 30, 56, 60 i 98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranperidon, 1 mg – 14105
Ranperidon, 2 mg – 14106
Ranperidon, 3 mg – 14107
Ranperidon, 4 mg – 14108

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.03.2016