

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg, 2 mg, 3 mg lub 4 mg rysperydonu.

Rileptid 1 mg, tabletki powlekane
1 mg rysperydonu w każdej tabletki powlekanej.

Rileptid 2 mg, tabletki powlekane
2 mg rysperydonu w każdej tabletki powlekanej.

Rileptid 3 mg, tabletki powlekane
3 mg rysperydonu w każdej tabletki powlekanej.

Rileptid 4 mg, tabletki powlekane
4 mg rysperydonu w każdej tabletki powlekanej.

Substancje pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki Rileptid 1 mg, 2 mg, 3 mg i 4 mg zawiera 76 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Rileptid 1 mg, tabletki powlekane

Podłużne, lekko dwuwypukłe, białe lub białawe tabletki powlekane, bez zapachu, z wytłoczonym stylizowanym napisem E 751 po jednej stronie oraz linią podziału po drugiej stronie. Powierzchnia złamania jest biała. Długość tabletki wynosi około 9,5 mm, a szerokość około 4,5 mm.

Rileptid 2 mg, tabletki powlekane

Podłużne, lekko dwuwypukłe, jasnozielone tabletki powlekane, bez zapachu, z wytłoczonym stylizowanym napisem E 752 po jednej stronie oraz linią podziału po drugiej stronie. Powierzchnia złamania jest biała. Długość tabletki wynosi około 9,5 mm, a szerokość około 4,5 mm.

Rileptid 3 mg tabletki powlekane

Podłużne, lekko dwuwypukłe, jasnozielone tabletki powlekane, bez zapachu, z wytłoczonym stylizowanym napisem E 753 po jednej stronie oraz linią podziału po drugiej stronie. Powierzchnia złamania jest biała. Długość tabletki wynosi około 9,5 mm, a szerokość około 4,5 mm.

Rileptid 4 mg, tabletki powlekane

Podłużne, lekko dwuwypukłe, trawiasto zielone tabletki powlekane, bez zapachu, z wytłoczonym stylizowanym napisem E 754 po jednej stronie oraz linią podziału po drugiej stronie. Długość tabletki wynosi około 9,5 mm, a szerokość około 4,5 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rileptid jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

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

Produkt leczniczy Rileptid jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem 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.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schizofrenia

Dorośli

Produkt leczniczy Rileptid może być podawany raz lub dwa razy na dobę.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg rysperydonu 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. Przeciętna, optymalna dawka terapeutyczna wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca.

Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności niż mniejsze dawki, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości występowania objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie zaleca się ich stosowania.

Osoby 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

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

Epizody maniakałne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Dorośli

Produkt leczniczy Rileptid należy podawać raz na dobę, dawka początkowa to 2 mg.

W razie konieczności, dawkę powinno zwiększać się o 1 mg raz na dobę, nie częściej niż co 24 godziny.

Dawkę rysperydonu można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od optymalnej skuteczności i tolerancji 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 leczniczym Rileptid musi być weryfikowana i uzasadniona aktualnym stanem pacjenta.

Osoby 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 niewystarczające doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Rileptid 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 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 indywidualnie 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 może jednak być konieczne stosowanie dawek do 1 mg dwa razy na dobę.

Nie jest możliwe uzyskanie dawek mniejszych niż 0,5 mg za pomocą produktu leczniczego Rileptid. W przypadku takich dawek (np. 0,25 mg lub 0,75 mg) należy zastosować inny lek zawierający rysperydon o takiej mocy.

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

Pacjentów należy poddawać regularnej i częściej ocenie 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 dostosowywane poprzez zwiększanie dawki o 0,5 mg raz na dobę, nie częściej, niż co drugi dzień. Optymalna dawka dla większości pacjentów wynosi 1 mg raz na dobę. Niemniej, w leczeniu niektórych pacjentów rysperydon jest skuteczny w dawce 0,5 mg raz na dobę, natomiast u innych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania leku w dawce 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 rysperydon jest skuteczny w dawce 0,25 mg raz na dobę, natomiast u innych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania leku w dawce 0,75 mg raz na dobę. Nie jest możliwe uzyskanie dawek mniejszych niż 0,5 mg za pomocą produktu leczniczego Rileptid. W przypadku takich dawek (np. 0,25 mg lub 0,75 mg) należy zastosować inny lek zawierający rysperydon o takiej mocy.

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

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

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 stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu jest zwiększone.

Bez względu na rodzaj wskazania terapeutycznego, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, powinno się zmniejszyć o połowę dawkę początkową i kolejne dawki rysperydonu oraz stosować wolniejsze zwiększanie dawek.

W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Rileptid powinien być stosowany z ostrożnością.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Rileptid przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu.

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

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na rysperydon

Jeśli ma to uzasadnienie medyczne, zaleca się stopniowe wycofywanie stosowanego poprzednio leczenia podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Rileptid. Również, jeżeli ma to uzasadnienie medyczne, zamianę leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na terapię produktem leczniczym Rileptid, należy rozpocząć od zastąpienia nim następnego planowanego wstrzyknięcia. Okresowo, należy rozważyć konieczność kontynuacji podawania leków przeciw parkinsonizmowi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną 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 ogólna u osób w podeszłym wieku z otępieniem

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach rysperydonu kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, częstość zgonów wynosiła 4,0% wśród pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% wśród 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).

Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych, wykazały że u osób w podeszłym wieku z otępieniem leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi występuje również nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do osób nieleczonych. Brak wystarczających danych, aby podać dokładną ocenę wielkości ryzyka. Nie jest też znana przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie wiadomo w jakim stopniu te wnioski dotyczą zwiększonej umieralności w badaniach obserwacyjnych mogą być przypisywane lekom przeciwpsychotycznym, w odniesieniu do niektórych cech pacjentów.

Jednoczesne stosowanie furosemidu

W badaniach klinicznych rysperydonu, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej śmiertelności (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 powodowało podobnych skutków.

Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patofizjologicznego mechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje, i czynnika powodującego zgon. Należy jednak zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz podawaniu rysperydonu z innymi diuretykami o silnym działaniu. Nie stwierdzono zwiększonej umieralności 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 naczyniowo-mózgowe (ang. *Cerebrovascular Adverse Events, CVAE*)

W badaniach kontrolowanych placebo zaobserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów z otępieniem otrzymujących niektóre nietypowe leki przeciwpsychotyczne. Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych w grupach głównie osób w podeszłym wieku (wiek > 65 lat) z otępieniem, wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ciężkie i nieciężkie, 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. Produkt leczniczy Rileptid należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych było znacząco większe u pacjentów z otępieniem typu mieszanego czy naczyniowego niż u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera. Dlatego pacjenci z innymi typami otępienia niż otępieniem w chorobie Alzheimera nie powinni być leczeni rysperydonem.

Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania produktu leczniczego Rileptid u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka udaru mózgu. Pacjentom lub opiekunom należy polecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych, takich jak nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, rąk lub nóg oraz problemy z mową lub z widzeniem. Bezwzględnie należy wtedy rozważyć wszelkie opcje terapeutyczne, włącznie z przerwaniem leczenia rysperydonem.

Produkt leczniczy Rileptid należy stosować wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wspierając metody nie farmakologiczne 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 (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy dostosowywania dawki. Obserwowano klinicznie istotne niedociśnienie po wprowadzeniu leku do obrotu, w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych. Produkt leczniczy Rileptid należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, odwodnienie, hipowolemia, choroby naczyniowo-mózgowe) i zgodnie z zaleceniami, zwiększać dawkę stopniowo (patrz punkt 4.2.). W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu, odnotowano przypadki leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. W okresie po wprowadzeniu produktu na rynek przypadki agranulocytozy były zgłaszane bardzo rzadko (< 1/10 000 pacjentów).

Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku istotnej klinicznie, niskiej liczby białych krwinek (WBC) lub poplekowej leukopenii/neutropenii powinni być ściśle monitorowani w trakcie pierwszych miesięcy leczenia, i przy pierwszych oznakach klinicznie znaczącego obniżenia liczby białych krwinek bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny, należy rozważyć przerwanie terapii rysperydonem.

Pacjenci z klinicznie znaczącą neutropenią powinni być ściśle monitorowani w kierunku gorączki i innych objawów zakażenia i w razie ich wykrycia – niezwłocznie leczeni. Pacjenci z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów < 1 x 10⁹/l) powinni przerwać leczenie rysperydonem, a ich morfologię należy kontrolować do czasu powrotu liczby białych krwinek do równowagi.

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) mięśni 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.

U pacjentów otrzymujących równocześnie środki psychopobudzające (takie, jak metylofenidat) i rysperydon wskazana jest czujność, gdyż w trakcie dopasowywania dawki jednego lub/i drugiego leku mogą wystąpić objawy pozapiramidowe. Zaleca się stopniowe odstawianie psychostymulantów (patrz punkt 4.5).

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*)

Donoszono o występowaniu - podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - 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 mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Rileptid.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Przed przepisaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Rileptid, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Rysperydon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U pacjentów obu grup może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; 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, zgłaszano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Kwasica ketonowa była zgłaszana bardzo rzadko, a śpiączka cukrzycowa rzadko. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, należy monitorować, czy nie występują u nich objawy hiperglikemii (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie) a pacjentów z cukrzycą należy regularnie monitorować czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

Zwiększenie masy ciała

U pacjentów stosujących rysperydon stwierdzano przypadki znacznego zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Hiperprolaktynemia

Hiperprolaktynemia jest częstym objawem niepożądanym leczenia rysperydonem. U osób wykazujących objawy, które mogą być objawami niepożądanymi związanymi z prolaktyną (np. ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, brak owulacji, zaburzenia płodność, osłabienie libido, zaburzenia erekcji i mlekotok) zaleca się badanie stężenia prolaktyny w osoczu.

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. Pomimo, że 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.

Produkt leczniczy Rileptid należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynemią lub z guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Rileptid 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 produktem leczniczym Rileptid może wystąpić priapizm.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego Rileptid pacjentom, u których mogą wystąpić czynniki 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

W badaniach przedklinicznych z użyciem rysperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W przypadku stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i guz mózgu.

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 stężenie wolnej frakcji rysperydonu w osoczu jest zmniejszone (patrz punkt 4.2).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang. *Venous thromboembolism*). Ze względu na występujące często u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nabyte czynniki ryzyka VTE, przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia rysperydonem należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS) obserwowano w trakcie operacji zaćmy u pacjentów leczonych preparatami o działaniu antagonistycznym względem receptorów alfa₁-adrenergicznych, w tym rysperydonem (patrz punkt. 4.8).

IFIS może zwiększyć ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed operacją chirurg powinien być powiadomiony o tym, że pacjent zażywa lub zażywał leki o działaniu antagonistycznym względem receptorów alfa₁-adrenergicznych. Nie ustalono potencjalnych korzyści z zaprzestania stosowania leków blokujących receptory alfa₁ przed operacją zaćmy, dlatego należy starannie rozważyć takie działanie w odniesieniu do ryzyka odstawienia leków przeciwpsychotycznych.

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 się. Zmiana czasu podawania rysperydonu może zmniejszyć wpływ sedacji na koncentrację u dzieci i młodzieży.

Podawanie rysperydonu wiązało się z umiarkowanym zwiększeniem masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI). Przed rozpoczęciem leczenia zalecany jest pomiar masy ciała a następnie regularne kontrolowanie masy ciała. Zmiany wzrostu stwierdzone w długotrwałych, otwartych badaniach rozszerzonych mieściły się w normach określonych dla danego wieku. Wpływ długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost nie został wystarczająco zbadany.

Ze względu na możliwość wpływu dłuższej trwającej hiperprolaktynemii na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe dzieci i młodzieży, należy prowadzić regularną ocenę kliniczną stanu endokrynologicznego

pacjenta, obejmującą pomiary wzrostu, masy ciała, dojrzewania płciowego, kontrolę występowania miesiączkowania i innych potencjalnych działań prolaktynozależnych.

Wyniki niewielkiego porejstracyjnego badania obserwacyjnego wykazały, że osoby z ekspozycją na rysperydon w wieku od 8 do 16 lat były średnio o ok. 3,0 do 4,8 cm wyższe niż osoby otrzymujące inne atypowe leki przeciwpsychotyczne. Badanie to nie było badaniem odpowiednim do oceny, czy ekspozycja na rysperydon miała wpływ na ostateczny wzrost w wieku dorosłym, ani też czy uzyskany wynik był spowodowany bezpośrednim wpływem rysperydonu na wzrost kości, wpływem choroby zasadniczej na wzrost kości czy lepszą kontrolą choroby zasadniczej i związanym z tym zwiększeniem wzrostu liniowego.

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

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2.

Substancje pomocnicze

Rileptid zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 tabletkę powlekanej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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, propafenon), leki przeciwaritmiczne amiodaron, sotalol, trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina), czteropięścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (np. chinina i meflochina), oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), bradykardię lub z lekami hamującymi 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 - w szczególności produktami zawierającymi alkohol, opioidy, leki przeciwhistaminowe oraz benzodiazepiny - ze względu na zwiększone ryzyko sedacji.

Lewodopa i agoniści dopaminy

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

Leki o działaniu hipotensyjnym

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

Paliperidon

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania doustnie leku Rileptid z paliperidonem, gdyż paliperidon jest aktywnym metabolitem rysperydonu i połączenie tych 2 leków może prowadzić do addycyjnej ekspozycji na aktywną frakcję przeciwpsychotyczną.

Leki psychostymulujące

Jednoczesne stosowanie środków psychopobudzających (takich, jak metylofenidat) i rysperydonu może doprowadzić do pojawienia się objawów pozapiramidowych w okresie dopasowywania dawki jednego lub/i drugiego leku. (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie leku Rileptid.

Rysperydon jest metabolizowany głównie przez CYP2D6 i, w mniejszym stopniu, przez CYP3A4. Zarówno rysperydon jak i jego aktywny metabolit 9-hydroksyrysperydon są substratami glikoproteiny P (P-glycoprotein; P-gp). Substancje modyfikujące aktywność CYP2D6 lub substancje silnie hamujące bądź indukujące aktywność CYP3A4 i/lub P-gp mogą mieć wpływ na farmakokinetykę aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.

Substancje silnie hamujące CYP2D6

Jednoczesne podawanie rysperydonu z silnym inhibitorem CYP2D6 może zwiększać stężenia rysperydonu w osoczu, choć w mniejszym stopniu aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej. Większe dawki silnego inhibitora CYP2D6 mogą zwiększać stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu (np. paroksetyna, patrz niżej). Można oczekiwać, że inne inhibitory CYP2D6, jak chinidyna, będą wpływać na stężenia rysperydonu w osoczu w podobny sposób. W przypadku rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego stosowania paroksetyny, chinidyny lub innego silnego inhibitora CYP2D6, szczególnie w większych dawkach, lekarz powinien dokonać ponownej oceny dawkowania rysperydonu.

Inhibitory CYP3A4 i/lub P-gp

Jednoczesne podawanie rysperydonu z silnym inhibitorem CYP3A4 i/lub P-gp może znacząco zwiększać stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu. W przypadku rozpoczynania lub kończenia leczenia itrakonazolem lub innym silnym inhibitorem CYP3A4 i/lub P-gp lekarz powinien dokonać ponownej oceny dawkowania rysperydonu.

Substancje indukujące CYP3A4 i/lub P-gp

Jednoczesne podawanie rysperydonu z lekami silnie indukującymi CYP3A4 i/lub P-gp może zmniejszać stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu. W przypadku rozpoczynania lub kończenia leczenia karbamazepiną lub innym silnym induktorem CYP3A4 i/lub P-gp lekarz powinien dokonać ponownej oceny dawkowania rysperydonu. Leki indukujące CYP3A4 wywierają swoje działanie w sposób zależny od czasu i może upłynąć co najmniej 2 tygodnie od ich wprowadzenia zanim ujawni się ich maksymalne działanie. I odwrotnie, po ich odstawieniu może upłynąć co najmniej 2 tygodnie zanim indukcja CYP3A4 ulegnie osłabieniu.

Leki silnie wiążące się z białkami

W przypadku jednoczesnego przyjmowania rysperydonu i leków silnie wiążących się z białkami żaden z leków nie jest istotnie wypierany z połączeń z białkami.

W przypadku jednoczesnego stosowania jakiegokolwiek innego leku należy zapoznać się z odpowiednią dokumentacją, aby sprawdzić szlak metabolizmu leku i ewentualną konieczność dopasowania dawkowania.

Populacja dziecięca

Badania interakcji były prowadzone jedynie u dorosłych. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań odnoszą się do pacjentów pediatrycznych.

Jednoczesne stosowanie środków psychostymulujących (np. metylofenidat) z lekiem Rileptid u dzieci i młodzieży nie zmieniało farmakokinetyki i skuteczności leku Rileptid.

Przykłady

Przykłady leków, które potencjalnie mogą wchodzić w interakcje z rysperydonem lub dla których wykazano, że wchodzi w interakcje z rysperydonem wymieniono poniżej:

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę rysperydonu

Leki przeciwbakteryjne:

- Erytromycyna, umiarkowany inhibitor CYP 3A4 i inhibitor P-gp nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani jego aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej.
- Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4 i induktor P-gp, zmniejsza stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej w osoczu.

Antycholinoesterazy:

- Donepezyl i galantamina, substraty CYP2D6 i CYP3A4, nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę rysperydonu i jego aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki przeciwpadaczkowe:

- Karbamazepina silny induktor CYP3A4 i induktor P-gp, zmniejsza stężenia czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu krwi.
Podobne działanie można zaobserwować podczas stosowania leków, takich jak np.
- fenytoina i fenobarbital, indukujących enzym wątrobowy CYP 3A4 jak również glikoproteinę P. Topiramate nieznacznie zmniejsza biodostępność rysperydonu, ale nie jego aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej. Jest więc mało prawdopodobne, aby ta interakcja miała znaczenie kliniczne.

Leki przeciwgrzybicze:

- Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp w dawce 200 mg/dobę zwiększa stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej w osoczu o około 70%, przy dawkowaniu rysperydonu od 2 do 8 mg/dobę.
- Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, w dawce 200 mg/dobę zwiększa stężenia rysperydonu w osoczu i zmniejsza stężenia 9-hydroksyrysperrydonu w osoczu.

Leki przeciwpsychotyczne:

- Pochodne fenotiazyny mogą zwiększać stężenia rysperydonu w osoczu, ale nie zwiększają stężeń aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki przeciwwirusowe:

- Inhibitory proteazy: Oficjalne wyniki badań nie są dostępne; ponieważ jednak rytonawir jest silnym inhibitorem CYP3A4 i słabym inhibitorem CYP2D6, rytonawir i inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem potencjalnie mogą zwiększać stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.

Beta-adrenolityki:

- Niektóre beta-adrenolityki mogą zwiększać stężenia rysperydonu w osoczu, ale nie zwiększają stężeń aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Blokery kanałów wapniowych:

- Werapamil, umiarkowany inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-gp, zwiększa osoczowe stężenie rysperydonu i aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej.

Leki działające na przewod pokarmowy:

- Antagoniści receptora H2: cymetydyna i ranitydyna, słabe inhibitory CYP2D6 i CYP3A4, zwiększały biodostępność rysperydonu, ale tylko nieznacznie zwiększały biodostępność jego aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej.

SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne:

- Fluoksetyna, silny inhibitor CYP 2D6 zwiększa stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale w mniejszym stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, zwiększa osoczowe stężenia rysperydonu, choć w dawkach do 20 mg/dobę dotyczy to słabiej aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej. Większe dawki paroksetyny mogą zwiększać stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Amitryptylina nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu ani na czynną frakcję przeciwpsychotyczną. Sertralina, słaby inhibitor CYP2D6, i fluwoksamina, słaby inhibitor CYP3A4, w dawkach do 100 mg/dobę nie wiążą się z istotnymi klinicznie zmianami w stężeniach aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu. Dawki powyżej 100 mg/dobę sertraliny lub fluwoksaminy mogą jednak zwiększać stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu.

Wpływ rysperydonu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Leki przeciwpadaczkowe:

- Rysperydon nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę walproinianu lub topiramatu.

Leki przeciwpsychotyczne:

- Aripiprazol, substrat CYP2D6 i CYP3A4: rysperydon w postaci tabletek lub iniekcji nie miał wpływu na farmakokinetykę ocenianych łącznie aripiprazolu i jego aktywnego metabolitu dehydroaripiprazolu.

Glikozydy naparstnicy:

- Rysperydon nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Lit:

- Rysperydon nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę litu.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu z furosemidem

- Patrz punkt 4.4 dotyczący zwiększonej śmiertelności wśród chorych w starszym wieku z demencją otrzymujących jednocześnie furosemid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w okresie ciąży. Rysperydon w badaniach na zwierzętach nie działał teratogennie lecz stwierdzono innego rodzaju toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym rysperydonu) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych, których nasilenie i czas trwania mogą się różnić po porodzie. Są doniesienia o pobudzeniu, nadcisnieniu, niedociśnieniu tętniczym, drżeniach, sennieści, zaburzeniach oddechowych lub zaburzeniach ssania. W związku z tym, noworodki należy uważnie monitorować.

Produktu leczniczego Rileptid nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności przerwania leczenia rysperydonem w okresie 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 piersią. Brak danych dotyczących działań niepożądanych występujących u niemowląt karmionych piersią. Dlatego należy rozważyć stosunek korzyści z karmienia piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka.

Płodność

Podobnie jak w przypadku innych leków, które są antagonistami receptorów dopaminowych D2, rysperydon podnosi poziom prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować uwalnianie GnRH z podwzgórza, prowadząc do obniżonego wytwarzania gonadotropiny przysadkowej. To z kolei może upośledzać funkcje reprodukcyjne hamując sterydogenezę w narządach płciowych, zarówno u mężczyzny jak i kobiet.

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano znaczącego wpływu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rileptid może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ nerwowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom należy doradzać powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn do czasu poznania ich indywidualnej wrażliwości na lek.

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane zależne od wielkości dawki obejmowały parkinsonizm i akatyzię.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Zastosowano następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zapalenie ucha, grypa	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, zakażenie oka, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie miejscowe, zakażenie wirusowe, zapalenie skóry			

			wywołane przez roztocza			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek, małopłytkowość, niedokrwistość, spadek hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofili	agranulocytoza ^c		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna ^c		
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia ^a		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność cukru w moczu		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, wzmożone łaknienie, zmniejszone łaknienie	cukrzyca ^b , hiperglikemia, nadmierne pragnienie, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	zatrucie wodne ^c , hipoglikemia, hiperinsulinemia, zwiększone stężenie trójglicerydów	Cukrzycowa kwasica ketonowa	
Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^d	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk	mania, stan splątania, obniżone libido, nerwowość, koszmary	katatonia, somnambulizm, zaburzenia odżywiania związane ze snem, stopień uczuć, brak orgazmu		
Zaburzenia układu nerwowego	sedacja/sennosc, parkinsonizm ^a , ból głowy	skatyzja ^d , dystonia ^d , zawroty głowy, dyskineza ^d , drżenie	dyskinezy późne, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości,	złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe,		

			obniżony poziom świadomości, drgawki ^d , omdlenie, nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia równowagi, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, zaburzenia uwagi, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	śpiączka cukrzycowa, kiwanie głową		
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	światłowstręt, suche oko, nadmierne wydzielanie łez, przekrwienie oka	jaskra, zaburzenia ruchów gałki ocznej, rotacyjne ruchy gałek ocznych, strupy na brzegach powiek, śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki		
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha			
Zaburzenia serca		tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodnictwa, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, zmiany w EKG, kołatanie serca	arytmia zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne,	zatorowość płucna, żylna choroba		

			nagłe zaczerwienienie twarzy	zakrzepow0-zatorowa		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, ból gardła/krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa	zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, rzęzenie, świszczący oddech, dysfonia, zaburzenia układu oddechowego	zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja		
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba	nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu, nieżyt żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, zapalenie czerwieni wargowej	niedrożność jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększone stężenie aminotransferaz, podwyższony poziom gamma glutamylotransferazy we krwi, podwyższony poziom enzymów wątrobowych we krwi	żółtaczką		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, rumień	pokrzywka, świąd, łysienie, nadmierne rogowacenie skóry, egzema, suchość skóry, odbarwienia skóry, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, zaburzenia skóry, zmiany	wysypka polekowa, łupież	obrzęk naczyńioruchowy	zespół Stevensa-Johnsona / toksyczna nekroliza naskórka ^c

			skórne			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcz mięśni, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego, ból pleców, ból stawów	zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśniowe, ból szyi	rabdomioliza		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	częstomocz, zatrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				noworodkowy zespół odstawienny ^c		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania ^d , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia czynności seksualnych, ból piersi, dyskomfort w piersiach, upławy z pochwy	priapizm ^c , opóźnienie miesiączki, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z gruczołu mlekowego		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk ^d , gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, zmęczenie, ból	obrzęk twarzy, dreszcze, podwyższona temperatura ciała, zaburzenia chodu, pragnienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, złe samopoczucie, samopoczucie	hipotermia, obniżona temperatura ciała, uczucie zimna w kończynach, zespół odstawienny leku, stwardnienie tkanek w miejscu podania ^c		

			odbiegające od normy, uczucie dyskomfortu			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		upadek	ból w miejscu podania			

^a Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, braku owulacji, mlekotoku, zaburzenia płodności, zmniejszenia libido, zaburzenia erekcji .

^b W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, cukrzyca wystąpiła u 0,18 % pacjentów przyjmujących rysperydon w porównaniu do 0,11% pacjentów otrzymujących placebo. Całkowita częstość występowania we wszystkich badaniach klinicznych wynosiła 0,43% u wszystkich osób otrzymujących rysperydon.

^c Nie zaobserwowane w badaniach klinicznych ale zaobserwowane po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu

^d Zespół pozapiramidowy może się objawiać: **parkinsonizmem** (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykineza, hipokineza, maskowaty wyraz twarzy, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładzizny czoła), **akatyzią** (akatyzią, niepokój ruchowy, hyperkineza i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, **dyskinezą** (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią.

Dystonia obejmuje tu dystonię, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręczy szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus skurcz języka, szczękocisk. Drżenie obejmuje tu drżenie i spoczynkowe drżenie w chorobie Parkinsona. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe.

Bezsenność, w tym: niemożność zaśnięcia, wybudzanie śródnocne; **Drgawki**, w tym: drgawki uogólnione (typu grand mal); **Zaburzenia miesiączkowania**, w tym: nieregularne miesiączki, skąpe miesiączki;

Obrzęki, w tym: uogólnione, obwodowe, ciastowate.

Działania niepożądane obserwowane [podczas leczenia] preparatami paliperydonu

Paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu, z tego powodu profile działań niepożądanych tych związków (zarówno w postaciach doustnych jak i pozajelitowych) są wzajemnie odpowiednie. Poza wymienionymi wyżej działaniami niepożądanymi, podczas stosowania preparatów paliperydonu odnotowano następujące działania niepożądane, których można się też spodziewać przy podawaniu rysperydonu:

Zaburzenia serca: tachykardia ortostatyczna

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 leków działaniami na serce, opisywanymi dla leków przeciwpsychotycznych powodujących wydłużenie odcinka QT są: arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa, nagły zgon, zatrzymanie akcji serca i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich (nieznana częstość).

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań kontrolowanych placebo określano stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią otrzymujących rysperydon i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ masy początkowej. Stwierdzono

występowanie statystycznie istotnego zwiększenia liczby 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, poziom występowania zwiększenia 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 długotrwałych stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach terapii. Oczekiwane zwiększenie masy ciała u zdrowych 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 zwiększania masy ciała wynoszące od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców masa zwiększa się o około 5 kg rocznie.

Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych

Niepożądane działania produktu leczniczego obserwowane częściej u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem lub u dzieci, w porównaniu z populacją osób dorosłych, opisano poniżej:

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem działaniami niepożądanymi opisywanymi w badaniach klinicznych były przemijające napady niedokrwienne oraz udary naczyniowe mózgu, występujące odpowiednio z częstością 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 $\geq 5\%$: zakażenia dróg moczowych, obrzęk obwodowy, letarg i kaszel.

Dzieci i młodzież

Z reguły działania niepożądane występujące u dzieci są podobne do działań niepożądanych, obserwowanych u dorosłych. U dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) opisywano następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ i co najmniej dwa razy częściej niż w badaniach klinicznych u osób dorosłych: senność i (lub) uspokojenie, zmęczenie, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączkę, drżenie, biegunkę i mimowolne oddawanie moczu.

Nie zbadano dokładnie wpływu długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost (patrz 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,

ul. Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Opisywane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania wynikały na ogół z nasilenia farmakologicznego działania rysperydonu. Należały do nich: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i

drgawki. Opisywano występowanie *torsade de pointes* w związku z jednoczesnym przedawkowaniem 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 odpowiednią podaż tlenu i wentylację. Podanie węgla aktywowanego ze środkami przeczyszczającym, i jedynie w przypadku, gdy od przyjęcia leku nie upłynęła godzina. Natychmiast należy rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym, w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca.

Nie ma swoistego 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 zastosować lek antycholinergiczny. Należy dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psycholeptyki. Inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05A X08

Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznych D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α-2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznymi. 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 serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Schizofrenia

Skuteczność rysperydonu w krótkotrwałej 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, w którym stopniowo zwiększano dawki do 10 mg/dobę (podawane 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 mg, 6 mg, 10 mg i 16 mg na 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 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg i 16 mg na dobę, podawanych dwa razy na dobę), stwierdzono lepsze wyniki w skali PANSS dla grup otrzymujących dawki 4 mg, 8 mg i 16 mg na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą 1 mg rysperydonu na dobę. W 4-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym porównania dawek, przeprowadzonym z zastosowaniem dwóch stałych dawek rysperydonu (4 mg i 8 mg na 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 leczonych ambulatoryjnie 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 mg do 8 mg na dobę rysperydonu lub haloperydolu i przez 1 do 2 lat prowadzono obserwacje czy nie występują nawroty choroby. U pacjentów przyjmujących rysperydon stwierdzono znacząco dłuższy okres do wystąpienia nawrotu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi haloperydol.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Skuteczność rysperydonu w monoterapii ostrych epizodów manii związanych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I, wykazano w trzech podwójnie zaślepionych 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 podawany w dawce od 1 mg do 6 mg na dobę (dawka początkowa 3 mg w dwóch badaniach i 2 mg w 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. Jedno z trzech badań obejmowało grupę otrzymującą haloperydol, oraz zastosowano w nim 9-tygodniową, podwójnie zaślepioną fazę podtrzymującą. Skuteczność została zachowana przez cały 9-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Zmiana w stosunku do wyniku początkowego w skali YMRS postępowała w trakcie badania 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 mg do 6 mg na dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg na 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 mg do 6 mg na 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 klirensu rysperydonu i 9-hydroksyrysperrydonu pod wpływem karbamazepiny, co prowadzi do mniejszych niż terapeutyczne stężeń rysperydonu i 9-hydroksyrysperrydonu. Gdy w analizie post-hoc wykluczono grupę karbamazepinową, rysperydon w skojarzeniu 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. *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD*), obejmujących zaburzenia zachowania, takie jak: agresja, pobudzenie, psychoza, nadmierna aktywność i zaburzenia afektywne, wykazano w trzech podwójnie zaślepionych, 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 mg, 1 mg i 2 mg na dobę. W dwóch badaniach z elastyczną dawką, podawano rysperydon w dawkach od 0,5 mg do 4 mg na dobę oraz odpowiednio od 0,5 mg do 2 mg na dobę.

Stwierdzono statystycznie istotną i klinicznie znaczącą skuteczność rysperydonu w leczeniu agresji, i mniej znaczną w leczeniu pobudzenia i psychozy u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (wg pomiarów w skali Behavioural Pathology In Alzheimer's Disease Rating Scale [BEGAVE-AD] i Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Działanie terapeutyczne rysperydonu było niezależne od wyniku w skali Mini-Mental State Examination (MMSE), a w konsekwencji od zaawansowania otępienia, od uspokajających właściwości rysperydonu, od obecności lub braku psychozy, od typu otępienia – związanego z chorobą Alzheimera, naczyniowego lub mieszanego (patrz także punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Zaburzenia zachowania

Skuteczność rysperydonu w krótkotrwałym leczeniu zachowań destrukcyjnych wykazano w dwóch podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych z udziałem 240 pacjentów w wieku od 5 do 12 lat, z diagnozą zaburzeń zachowania (ang. *disruptive behaviour disorders* - DBD) wg kryteriów DSM-IV oraz graniczną funkcją intelektualną lub łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem zdolności uczenia się i (lub) upośledzeniem psychicznym. W tych dwóch badaniach stwierdzono, że rysperydon w dawkach od 0,02 do 0,06 mg/kg mc. na 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

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

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 po podaniu doustnym wynosi 70% (CV=25%). Względna dostępność biologiczna rysperydonu po podaniu doustnym, uwolnionego 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 występuje u większości pacjentów w ciągu jednego dnia. Stan stacjonarny 9-hydroksyrysperydonu występuje w ciągu 4-5 dni stosowania leku.

Dystrybucja

Dystrybucja rysperydonu przebiega szybko. Objętość dystrybucji wynosi 1 do 2 l/kg.

W osoczu krwi rysperydon wiąże się z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną.

Rysperydon w osoczu krwi jest związany z białkami w 90%, a 9-hydroksyrysperydon w 77%.

Metabolizm i eliminacja

Rysperydon jest metabolizowany przez CYP 2D6 do 9-hydroksyrysperydonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrysperydon tworzą czynną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP 2D6 szybko przekształcają rysperydon do 9-hydroksyrysperydonu, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 przekształcają go znacznie wolniej. Chociaż u osób intensywnie metabolizujących jest mniejsze stężenie rysperydonu a większe stężenie 9-hydroksyrysperydonu niż u osób słabo metabolizujących, to farmakokinetyki rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu łącznie (tzw. czynna frakcja przeciwpsychotyczna), 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-hydroksyrysperydon reprezentuje 35-45% dawki. Pozostała część to nieaktywne metabolity. Po podaniu doustnym pacjentom z psychozami, okres półtrwania rysperydonu wynosi około 3 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji 9-hydroksyrysperydonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

Liniowość lub nieliniowość

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

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

Badanie farmakokinetyczne z pojedynczą dawką doustnego rysperydonu wykazało o około 43% większe osoczowe stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej, o około 38% dłuższy okres półtrwania i zmniejszenie o 30% klirensu aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku.

U dorosłych z umiarkowaną chorobą nerek klirens aktywnej cząsteczki wynosił ~ 48% klirensu obserwowanego u młodych zdrowych osób dorosłych. U dorosłych z ciężką chorobą nerek klirens aktywnej cząsteczki wynosił ~31% klirensu obserwowanego u młodych i zdrowych dorosłych. Okres półtrwania aktywnej cząsteczki wynosił 16,7 godz. u młodych dorosłych, 24,9 godz. u dorosłych z umiarkowaną chorobą nerek (czyli ~1,5 razy więcej niż u młodych dorosłych) i 28,8 godz. u osób z ciężką chorobą nerek (ok. 1,7 razy więcej 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 po podaniu doustnym i półokres eliminacji rysperydonu i jego aktywnej cząsteczki u dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby nie różniły się istotnie od tych parametrów u młodych i zdrowych osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

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

Płeć, rasa, palenie tytoniu

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących (pod)przewlekłej toksyczności, przeprowadzonych na niedojrzałych płciowo szczurach i psach, zaobserwowano zależne od dawki działanie na gruczoły piersiowe 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 guzach piersi u ludzi może być stymulowany przez prolaktynę. Rysperydon nie działał teratogennie na płód u szczurów i królików. W badaniach nad wpływem rysperydonu na rozmnażanie u 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 leki będące antagonistami dopaminy, podane ciężarnym zwierzętom, negatywnie oddziaływały na uczenie się i rozwój motoryczny potomstwa.

W badaniach toksykologicznych przeprowadzanych na młodych szczurach stwierdzano zwiększoną śmiertelność i opóźnienie rozwoju u ich potomstwa. W 40-tygodniowym badaniu wystąpiło opóźnienie dojrzewania płciowego u młodych psów. Na podstawie pola pod krzywą (AUC) nie stwierdzono zaburzenia wzrostu kości długich u psów przy narażeniu 3,6 razy większym od maksymalnej ekspozycji u młodzieży

(1,5 mg/dobę), natomiast u młodzieży w przypadku ekspozycji 15 razy większej od maksymalnej ekspozycji na lek u ludzi, zaobserwowano wpływ na kości długie i dojrzewanie płciowe

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna,
Skrobia kukurydziana,
Celuloza mikrokrystaliczna,
Magnezu stearynian,
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan.

Otoczka:

Rileptid, 1 mg, tabletki powlekane

Opadry-Y-1-7000 White: hypromeloza , tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400.

Rileptid, 2 mg, tabletki powlekane

Opadry Yellow 03B220015: hypromeloza , tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, lak aluminiowy żółcieni chinolinowej (E 104).

Rileptid, 3 mg, tabletki powlekane

Opadry Green 03B21372: hypromeloza , tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, lak aluminiowy z indygotyną (E 132), lak aluminiowy żółcieni chinolinowej (E 104).

Rileptid, 4 mg, tabletki powlekane

Opadry Green 03B21368: hypromeloza , tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, lak aluminiowy z indygotyną (E 132), lak aluminiowy żółcieni chinolinowej (E 104).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Numer serii, data produkcji i termin ważności leku są wydrukowane na pudełku. Nie stosować leku po upływie terminu ważności umieszczonego na opakowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 20 lub 60 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Kategoria prawna: lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza, po weryfikacji rozpoznania przez specjalistę lub szpital oraz pod stałym nadzorem specjalisty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38.
Węgry

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

Rileptid 1 mg tabletki powlekane: 12408

Rileptid 2 mg tabletki powlekane: 12409

Rileptid 3 mg tabletki powlekane: 12410

Rileptid 4 mg tabletki powlekane: 12411

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.09.2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.12.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.06.2022