

2010 -04- 26

*RSB*

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranperidon, 1 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1 mg rysperydonu (*Risperidonum*).

Każda tabletki zawiera również 0,563 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ranperidon jest wskazany w leczeniu ostrych i przewlekłych psychoz schizofrenicznych oraz innych stanów psychotycznych, w których dominują objawy pozytywne (takie jak omamy, urojenia, zaburzenia myślenia, wrogość, podejrzliwość) i (lub) objawy negatywne (takie jak zblednięcie afektu, emocjonalne i społeczne wycofanie się, zubożenie wypowiedzi).

Produkt Ranperidon jest również skuteczny w utrzymywaniu klinicznej poprawy podczas kontynuowanego leczenia u pacjentów wykazujących początkową odpowiedź na leczenie.

Produkt Ranperidon jest również wskazany w leczeniu manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Epizody te charakteryzują się podwyższonym, wylewnym lub drażliwym nastrojem, zwiększonym poczuciem własnej godności, zmniejszoną potrzebą snu, rozmownością, gonitwą myśli, roztargnieniem lub niewłaściwym osądem, w tym destrukcyjnymi lub agresywnymi zachowaniami.

Produkt Ranperidon nie jest wskazany w leczeniu behawioralnych objawów otępienia (patrz punkt 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### 4.2.a Schizofrenia:

### ***Dorośli***

Produkt Ranperidon może być podawany raz lub dwa razy na dobę. Wszyscy pacjenci, z ostrą lub przewlekłą chorobą, powinni rozpocząć leczenie od dawki 2 mg/dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg/dobę. Niektórzy pacjenci, np. pacjenci z pierwszym epizodem, mogą uzyskać korzyści z leczenia w przypadku wolniejszego zwiększania dawkowania. Następnie, dawka może zostać utrzymana lub dalej dostosowana indywidualnie do potrzeb pacjenta. U większości pacjentów korzyść przynosić będzie stosowanie dawek dobowych od 4 do 6 mg/dobę, chociaż w niektórych przypadkach optymalną odpowiedź można uzyskać po mniejszych dawkach.

Dawki powyżej 10 mg/dobę na ogół nie wykazują większej skuteczności w porównaniu z mniejszymi dawkami, mogą natomiast zwiększać ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. Dawki powyżej 10 mg/dobę powinny być stosowane u pacjentów wyłącznie w przypadku, gdy korzyści przewyższają ryzyko. Nie przeprowadzono dokładnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg/dobę, a zatem nie należy ich stosować.

### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosować indywidualnie zwiększając ją o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 do 2 mg dwa razy na dobę.

### ***Choroba nerek i wątroby***

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosować indywidualnie zwiększając ją o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 do 2 mg dwa razy na dobę. Do czasu zdobycia większego doświadczenia, produkt Ranperidon należy stosować w tej grupie pacjentów z ostrożnością.

### ***Dzieci***

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących stosowania rysperydonu w schizofrenii u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

## **4.2.b Mania w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym**

### ***Dorośli***

Produkt Ranperidon powinien być podawany raz na dobę, począwszy od dawki 2 mg. Jeśli jest to wskazane, dawkę powinno się zwiększać o 1 mg na dobę, nie częściej niż co 24 godziny. Zaleca się stosowanie dawek w zakresie od 1 do 6 mg na dobę.

Kontynuacja leczenia rysperydonem powinna być na bieżąco weryfikowana i uzasadniana aktualnym stanem pacjenta.

### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosować indywidualnie zwiększając ją o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 do 2 mg dwa razy na dobę.

### ***Choroba nerek i wątroby***

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dostosować indywidualnie zwiększając ją o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 do 2 mg dwa razy na

dobę. Do czasu zdobycia większego doświadczenia, produkt Ranperidon należy stosować w tej grupie pacjentów z ostrożnością.

#### ***Jednoczesne stosowanie z lekami stabilizującymi nastrój***

Dane na temat jednoczesnego stosowania rysperydonu z karbamazepiną w manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym są ograniczone. Wykazano, że karbamazepina może indukować metabolizm rysperydonu, powodując zmniejszenie stężenia w osoczu frakcji rysperydonu o działaniu przeciwpsychotycznym (patrz punkt 4.5). Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania u pacjentów rysperydonu i karbamazepiny w leczeniu manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym do czasu zdobycia większego doświadczenia w tym zakresie. Jednoczesne stosowanie z litem lub walproinianem nie wymaga żadnego dostosowywania dawki rysperydonu.

#### ***Sposób podawania***

Stosowanie doustne.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej produktu Ranperidon należy umieścić na języku. W ciągu kilku sekund tabletka zacznie się rozpadać, następnie można ją połknąć, popijając wodą lub nie. Jama ustna powinna być pusta przed umieszczeniem tabletki na języku.

Po wydobyciu tabletek z blistra produkt Ranperidon należy natychmiast spożyć, ponieważ po wyjęciu z opakowania tabletek nie można przechowywać. Popicie wodą nie jest konieczne, gdyż tabletki produktu Ranperidon rozpadają się w ciągu kilku sekund po umieszczeniu na języku. Nie należy podejmować próby rozłamywania tabletki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt Ranperidon jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na rysperydon lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

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

#### ***Leczenie pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem***

Produkt Ranperidon nie jest zalecany w leczeniu objawów behawioralnych otępienia ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony naczyń mózgowych (w tym udar mózgu oraz przemijające napady niedokrwienne mózgu). Leczenie ostrych psychoz u pacjentów z otępieniem w wywiadzie, powinno być ograniczone tylko do krótkiego okresu leczenia i powinno przebiegać pod kontrolą specjalisty.

#### ***Zwiększone ryzyko zdarzeń naczyniowo-mózgowych***

W randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z otępieniem leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odnotowano trzykrotny wzrost zdarzeń naczyniowo-mózgowych w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Mechanizm powstawania zwiększonego ryzyka jest nieznan. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka tych zdarzeń w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innej grupie pacjentów. Ranperidon należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z czynnikiem ryzyka udarów.

### **Jednoczesne stosowanie z furosemidem**

W kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem większy wskaźnik umieralności (7,3%; średnia wieku: 89 lat, przedział wiekowy: 75 – 97 lat) odnotowano u pacjentów, którzy byli jednocześnie leczeni furosemidem oraz rysperydonem niż u pacjentów, którzy byli leczeni samym rysperydonem (3,1%; średnia wieku: 84 lata, przedział wiekowy: 70 – 96 lat) lub samym furosemidem (4,1%; średnia wieku: 80 lat, przedział wiekowy: 67 – 90 lat. Iloraz szans [95% przedział ufności] wynosił 1,82 [0,65; 5,14]). W dwóch z czterech badań klinicznych obserwowano większy wskaźnik umieralności u pacjentów leczonych jednocześnie furosemidem i rysperydonem.

Mechanizm patofizjologiczny dla tych obserwacji nie jest zrozumiały i nie zaobserwowano spójnego wzorca przyczyn zgonu. Jednak należy zachować ostrożność oraz przed podjęciem decyzji wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści wynikające z jednoczesnego stosowania rysperydonu i furosemidu. Niezależnie od leczenia, czynnikiem całkowitego ryzyka wystąpienia śmierci było odwodnienie, dlatego też należy unikać jego wystąpienia u pacjentów w podeszłym wieku, z otępieniem. Jednoczesne stosowanie rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi nie było związane z większą częstotliwością występowania zgonu.

Lekarze powinni starannie ocenić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony naczyń mózgowych podczas stosowania produktu Ranperidon (powyżej szczegółowe informacje odnośnie obserwacji u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem) przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z CVA/TIA (ang. *cerebrovascular accidents, transient ischaemic attacks*) w wywiadzie. Należy również rozważyć obecność innych czynników wystąpienia ryzyka choroby naczyniowej mózgu, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, obecne palenie tytoniu, migotanie przedsionków etc.

W związku z tym, że produkt Ranperidon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza w początkowej fazie zwiększania dawki. W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy rozważyć zmniejszenie dawki.

### **Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Odnotowano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *Venous thromboemolism – VTE*) u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Ze względu na to, że u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy rozpoznać je wszystkie przed rozpoczęciem oraz podczas leczenia rysperydonem oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

### **Leczenie pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego**

Produkt Ranperidon należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, w tym z wydłużeniem odstępu QT, a dawkę należy zwiększać stopniowo. W badaniach klinicznych nie wiązano stosowania rysperydonu z wydłużeniem odstępu QT. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność w przypadku zalecania rysperydonu jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

Produkt Ranperidon należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (np. wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, choroba wieńcowa, zaburzenia przewodzenia, arytmia) lub w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami, które również powodują wydłużenie odstępu QT lub hipokaliemię/hipomagnezemię.

W przypadku, gdy wymagane jest dodatkowe działanie uspokajające, raczej wskazane jest zastosowanie dodatkowego produktu leczniczego (jak np. benzodiazepina) niż zwiększenie dawki rysperydonu.

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

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.

**Przejsście z innych środków przeciwpsychotycznych:** w przypadku, gdy jest to medycznie uzasadnione, zaleca się stopniowe zaprzestanie stosowania poprzedniego leczenia w momencie rozpoczynania leczenia rysperydonem. Gdy jest to medycznie uzasadnione, zastępując u pacjentów środki przeciwpsychotyczne w postaci depot, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia rysperydonem w momencie podania kolejnej iniekcji według schematu. Konieczność kontynuacji trwającego leczenia przeciw parkinsonizmowi należy poddawać regularnej ocenie.

Zaleca się zmniejszenie o połowę zarówno dawki początkowej jak i późniejszej dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

**Otępienie z obecnością ciałek Lewy'ego lub choroba Parkinsona:** W przypadku przepisywania pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciałek Lewy'ego leków przeciwpsychotycznych, należy wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko i oczekiwane korzyści z uwagi na fakt, iż obie grupy wykazują podwyższone ryzyko zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne, nasilenia choroby oraz rozwój złośliwego zespołu neuroleptycznego. Oprócz objawów pozapiramidowych, objawami zwiększonej wrażliwości mogą być splątanie, obojętność, niedociśnienie ortostatyczne ze zwiększoną tendencją do upadków.

Bardzo rzadko podczas leczenia produktem Ranperidon stwierdzono hiperglikemię lub zaostrzenie istniejącej cukrzycy. Zaleca się przeprowadzanie odpowiedniej obserwacji klinicznej chorych na cukrzycę i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (patrz również punkt 4.8).

Wiadomo, że klasyczne neuroleptyki obniżają próg drgawkowy. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych, należy uprzedzić pacjenta o możliwości zwiększenia masy ciała.

Po nagłym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych stosowanych w dużych dawkach opisywano bardzo rzadko ostre objawy odstawienne, w tym nudności, wymioty, pocenie się i bezsenność. Ponadto, może również wystąpić nawrót objawów psychotycznych, opisywano również przypadki wystąpienia zaburzeń ruchowych mimowolnych (takich jak akatyzie, dystonie i dyskinezy). W związku z tym zaleca się stopniowe odstawianie leku.

Zastosowanie rysperydonu w leczeniu schizofrenii u dzieci w wieku poniżej 15 lat nie zostało potwierdzone formalnymi badaniami.

Produkt Ranperidon zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Produkt Ranperidon należy stosować ostrożnie u pacjentów z hiperprolaktynemią nie związaną ze stosowaniem leków.

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

Nie dokonano systematycznej oceny ryzyka stosowania produktu Ranperidon z innymi produktami leczniczymi. Biorąc pod uwagę wpływ rysperydonu na OUN, należy go stosować z ostrożnością w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym także z alkoholem.

Produkt Ranperidon może wykazywać właściwości antagonistyczne w stosunku do lewodopy i innych agonistów receptora dopaminowego.

Wykazano, że karbamazepina zmniejsza stężenia w osoczu krwi frakcji rysperydonu o działaniu przeciwpsychotycznym. Podobnych efektów można się spodziewać podczas stosowania innych produktów leczniczych indukujących metabolizujące enzymy w wątrobie. W przypadku rozpoczynania leczenia karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe, dawka rysperydonu powinna być ponownie oceniona i w razie potrzeby zwiększona. Odwrotnie zaś, w przypadku przerwania leczenia tymi lekami, dawkę rysperydonu należy ponownie ocenić i jeśli to konieczne, zmniejszyć.

Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre beta-adrenolityki mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu, ale nie jego frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym. Fluoksetyna i paroksetyna – inhibitory CYP2D6 – mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu, ale w mniejszym stopniu jego frakcji przeciwpsychotycznej. Lekarz powinien ponownie ocenić wielkość dawki produktu Ranperidon podczas rozpoczynania lub zaprzestawiania jednoczesnego leczenia fluoksetyną lub paroksetyną.

Na podstawie badań *in vitro* te same interakcje mogą wystąpić podczas stosowania haloperydolu. Amitryptylina nie ma wpływu na farmakokinetykę rysperydonu ani czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym. Cymetydyna i ranitydyna zwiększają dostępność biologiczną rysperydonu, ale jedynie w minimalnym stopniu zwiększają dostępność frakcji czynnej o działaniu przeciwpsychotycznym. Erytromycyna – inhibitor CYP 3A4 – nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym. Galantamina – inhibitor cholinesterazy – nie wykazuje klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę rysperydonu i czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym. Badania dotyczące donepezylu u zdrowych ochotników, nie będących w podeszłym wieku, również

wykazały brak klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę rysperydonu oraz jego frakcji o działaniu przeciwpstrychotycznym.

Podczas przyjmowania produktu Ranperidon z innymi produktami silnie wiążącymi się z białkami, nie zachodzi klinicznie znaczące wyparcie żadnego z tych leków z wiązania z białkami osocza.

Produktu Ranperidon nie należy podawać pacjentom w podeszłym wieku z otępieniem i jednocześnie leczonych furosemidem.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi przedłużenie odstępu QT (np. produktami przeciwaritmicznymi klasy IA lub III, antybiotykami makrolidowymi, produktami leczniczymi stosowanymi przeciw malarii, produktami przeciwhistaminowymi, lekami przeciwdepresyjnymi) może powodować hipokaliemię/hipomagnezemię (np. niektóre leki moczopędne) lub hamować metabolizm wątrobowy rysperydonu.

Produkt Ranperidon nie wykazuje klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę walproinianu. U pacjentów stosujących długotrwałe leczenie litem i starszym/typowym neuroleptykiem nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych litu po zastąpieniu jednocześnie stosowanego wcześniej neuroleptyku rysperydonem.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu z żołądka. Wpływ cząstek jedzenia w jamie ustnej na wchłanianie rysperydonu nie został przebadany.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Mimo iż eksperymentalne badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję, obserwowano pewne efekty pośrednie związane z działaniem prolaktyny i oddziaływaniem na OUN, w szczególności opóźnienie rui oraz zmiany w parzeniu i opiece nad potomstwem u szczurów. W żadnym z badań nie stwierdzono teratogenicznego wpływu rysperydonu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Ranperidon w okresie ciąży u ludzi. Stosowanie produktów przeciwpstrychotycznych w trzecim trymestrze ciąży doprowadziło do długotrwałych, ale przemijających zaburzeń neurologicznych natury pozapiramidowej oraz do wystąpienia objawów odstawiennych u niemowląt. Dlatego też, produkt Ranperidon należy stosować w trakcie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono wydzielanie rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu do mleka. Wykazano, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon są także wydzielane do mleka kobiet karmiących. Dlatego kobiety przyjmujące rysperydon nie powinny karmić piersią.

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

Produkt Ranperidon może wpływać na czynności wymagające czujności. Dlatego pacjentom powinno się odradzić prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość na lek.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W wielu przypadkach trudno było odróżnić działania niepożądane od objawów choroby podstawowej. Działania niepożądane wymienione w niniejszym punkcie zostały zdefiniowane w następujący sposób: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadkie ( $< 1/10000$ ); nieznana częstość (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadkie: zmniejszenie liczby neutrofilów i (lub) płytek krwi.

Częstość nie znana: u pacjentów przyjmujących leki przeciwpyschotyczne zaobserwowano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatory tętnicy płucnej oraz zakrzepice żył głębokich.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadkie: hiperglikemia i zaostrzenie przebiegu istniejącej uprzednio cukrzycy.

#### Zaburzenia psychiczne:

Częste: pobudzenie, niepokój.

#### Zaburzenia układu nerwowego:

Częste: bezsenność, ból głowy, uspokojenie.<sup>1</sup>

Niezbyt częste: senność, zmęczenie, zawroty głowy, osłabienie koncentracji, objawy pozapiramidowe<sup>2</sup>: drżenie, sztywność, nadmierne ślinienie się, bradykineza, akatyzja oraz ostra dystonia.

<sup>1</sup> Przypadki uspokojenia obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Na ogół, uspokojenie jest łagodne i przemijające.

<sup>2</sup> Występowanie objawów pozapiramidowych oraz ich nasilenie są znacząco mniejsze w porównaniu z haloperydołem. Jeśli są ostre, zwykle przemijają i ustępują po zmniejszeniu dawki i (lub) zastosowaniu w razie konieczności leków przeciw parkinsonizmowi. W badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów znajdujących się w stanie silnego pobudzenia maniakalnego, leczenie rysperydonem spowodowało wystąpienie objawów pozapiramidowych u ponad 10% pacjentów. Jednakże częstość występowania jest mniejsza w porównaniu z pacjentami leczonymi klasycznymi neuroleptykami.

#### Zaburzenia oka:

Niezbyt częste: niewyraźne widzenie.

#### Zaburzenia serca:

Niezbyt częste: ortostatyczne zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, w tym niedociśnienie ortostatyczne, tachykardia, w tym odruchowa tachykardia i nadciśnienie tętnicze.

#### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt częste: niezbyt błony śluzowej nosa.

#### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Częste: zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste: zaparcia, niestrawność, nudności/wymioty, ból brzucha.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadkie: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt częste: wysypka i inne reakcje uczuleniowe.  
Bardzo rzadkie: obrzęk.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt częste: nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt częste: priapizm, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia orgazmu.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Rysperydon może powodować zależne od przyjmowanej dawki zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu krwi. Może się to objawiać: mlekotokiem, ginekomastią, zaburzeniami cyklu miesięczkowego oraz brakiem miesiączki.

Podobnie jak w przypadku leczenia klasycznymi neuroleptykami, u pacjentów ze schizofrenią rzadko obserwowano: zatrucie wodne z hiponatremią, spowodowane polidypsją lub zespołem nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego, dyskinezy późne, zaburzenia regulacji temperatury ciała i drgawki.

Działania niepożądane ze strony naczyń mózgowych:

Zanotowano przypadki zdarzeń ze strony naczyń mózgowych, w tym udary mózgu oraz przemijające napady niedokrwienne mózgu w trakcie leczenia rysperydonem. W kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) z otępieniem, badania kliniczne wykazują, że w porównaniu z placebo istnieje około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony naczyń mózgowych (w tym udary mózgu oraz przemijające napady niedokrwienne mózgu) w przypadku rysperydonu. Działania niepożądane ze strony naczyń mózgowych wystąpiły u 3,3% (33/989) pacjentów leczonych rysperydonem oraz u 1,2% (8/693) pacjentów leczonych placebo (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienne leku zostały odnotowane w związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Opisywane objawy przedmiotowe i podmiotowe były na ogół nadmiernie wyrażonymi znanymi farmakologicznymi działaniami substancji czynnej. Były to senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu zanotowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT. W przypadku ostrego przedawkowania, należy brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami jednocześnie.

Należy uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie natlenowanie oraz wentylację. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka (po zaintubowaniu, gdy pacjent jest nieprzytomny) oraz podanie aktywowanego węgla razem ze środkiem przeczyszczającym. Natychmiast należy rozpocząć kontrolowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu.

Nie ma swoistego antidotum na rysperydon. Dlatego też należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące. Niedociśnienie oraz zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) środki sympatykomimetyczne. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować leczenie

lekami antycholinergicznymi. Należy dokładnie obserwować pacjenta i kontrolować parametry życiowe do czasu wyzdrowienia pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Kod ATC: N05A X08

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpsychotyczne

Risperidon jest lekiem przeciwpsychotycznym należącym do nowej grupy środków przeciwpsychotycznych – pochodnych benzizoksazolu.

Risperidon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o dużym powinowactwie zarówno do receptorów serotoninergicznych 5-HT<sub>2</sub> jak i dopaminergicznych D<sub>2</sub>. Risperidon wiąże się również z receptorami α<sub>1</sub>-adrenergicznymi i z mniejszym powinowactwem z receptorami histaminergicznymi H<sub>1</sub> oraz α<sub>2</sub>-adrenergicznymi. Risperidon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że risperidon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co wiąże się z korzystnym wpływem na objawy pozytywne 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 oraz rozszerzyć działanie terapeutyczne w stosunku do objawów negatywnych i zaburzeń afektywnych w przebiegu schizofrenii.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Risperidon wchłania się całkowicie po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu krwi w ciągu 1 do 2 godzin. Obecność pokarmu nie wpływa na wchłanianie risperidonu z żołądka. Wpływ cząstek pokarmu w jamie ustnej na wchłanianie nie był przedmiotem badań.

Najważniejszą drogą przemian risperidonu jest hydroksylacja przez cytochrom CYP2D6 do 9-hydroksyrisperidonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości risperidonu. Powyższa hydroksylacja jest przedmiotem genetycznego polimorfizmu debryzochiny, jednakże nie ma wpływu na czynną frakcję o działaniu przeciwpsychotycznym, ponieważ składa się ona z risperidonu i jego czynnego metabolitu, 9-hydroksyrisperidonu. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji czynnej frakcji o działaniu przeciwpsychotycznym wynosi 24 godziny.

Badanie dotyczące pojedynczej dawki wykazało istnienie większych stężeń w osoczu oraz wolniejszą eliminację risperidonu u pacjentów w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek. Stężenia risperidonu w osoczu krwi u pacjentów z niewydolnością wątroby były prawidłowe.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działanie toksykologiczne oraz objawy występujące po podaniu pojedynczej dawki lub po podaniu wielokrotnej dawki głównie wynikały z działania farmakologicznego rysperydonu na OUN oraz regulację hormonalną, i były podobne do tych, które są charakterystyczne dla innych silnych neuroleptyków.

Hiperprolaktynemia występująca po długotrwałym podawaniu dawki spowodowała zaburzenia czynności i zmiany w narządach rozrodczych, gruczołach sutkowych oraz w przysadce mózgowej. U szczurów narażonych na dawki większe niż maksymalna dawka stosowana u ludzi nastąpiło zwiększenie częstotliwości występowania nowotworów gruczołów sutkowych, trzustki, przysadki mózgowej i nadnerczy indukowanych przez prolaktynę. Zwiększoną częstotliwość występowania raka gruczołu sutkowego obserwowano u samicy szczura nawet w przypadku narażenia na dawkę mieszczącą się w zakresie dawki terapeutycznej dla ludzi.

Istnieje hipoteza, że obserwowana hiperkalcemia przyczyniła się do zwiększenia częstotliwości występowania nowotworów rdzenia nadnerczy. Brak dowodów na to, że barwiak chromochłonny u ludzi jest indukowany przez hiperkalcemię. Zespół badań nie wykazał działania mutagennego rysperydonu. Nie ma pewności co do znaczenia klinicznego występowania nowotworów indukowanych przez prolaktynę u gryzoni.

U psów obserwowano zależne od dawki zaburzenie czynności gonad. U samców wystąpiło zmniejszenie wytwarzania jądrowego androgenu, które mogło być potencjalną przyczyną zaburzenia spermatogenezy. Obserwowane zahamowanie ejakulacji może być częściowo powodowane przez alfa-adrenolityczne działanie rysperydonu. Ponadto, rysperydon spowodował zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby hematokrytu oraz liczby erytrocytów.

W badaniach dotyczących płodności u szczurów wystąpiła tendencja do zmniejszonej częstości parzenia w związku z leczeniem, oraz do wydłużenia okresu ciąży zależnego od dawki. Rysperydon nie wykazał działania teratogennego u szczurów ani królików. W badaniach dotyczących okresu okołoporodowego/poporodowego wystąpiły zaburzenia opieki nad potomstwem prowadzące do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności potomstwa. Narażenie na rysperydon na początku i na końcu organogenezy u szczurów wykazało zaburzenie funkcji poznawczych u dorosłych zwierząt.

W badaniach z zastosowaniem dawek większych niż dawki terapeutyczne, rysperydon spowodował wydłużenie odstępów QT w EKG poprzez zablokowanie kanałów hERG w mięśniu sercowym, powodując arytmie typu „torsade de pointes”.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kroscarmeloza 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 przy przechowywaniu**

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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14105

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

01.10.2007

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

2010 -04- 1 6