ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕЙРИСПІН-ЗДОРОВ’Я

(NEIRISPIN-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: risperidone;

1 таблетка містить рисперидону 1 мг або 2 мг, або 4 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, крохмаль картопляний, повідон, поліетиленгліколь 4000, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза; кандурин (срібний блиск), що містить алюмосилікат калію, титану діоксид (Е 171); барвник: *для таблеток 2 мг* – жовтий захід FCF (Е 110); *для таблеток 4 мг* – «Сепісперс сухий жовтий R», що містить метилгідроксипропілцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, рибофлавін (Е 101), і «Сепісперс сухий блакитний І», що містить метилгідроксипропілцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою: *таблетки по 1 мг* – білого кольору з перламутровим відтінком; *таблетки по 2 мг* – жовтувато-оранжевого кольору з перламутровим відтінком; *таблетки по 4 мг* – світло-зеленого кольору з перламутровим відтінком.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Рисперидон – це селективний моноамінергічний антагоніст з унікальними властивостями. Він виявляє високу афінність щодо серотонінергічних 5-HT_2 і дофамінергічних D_2-рецепторів. Рисперидон зв’язується також з α_1-адренергічними рецепторами та з меншою афінністю – з H_1-гістамінергічними та α_2-адренергічними рецепторами. Рисперидон не виявляє афінності відносно холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним D_2-антагоністом, що пов’язують з його ефективністю щодо продуктивної симптоматики шизофренії, він не спричиняє значного пригнічення моторної активності та меншою мірою індукує каталепсію порівняно з класичними нейролептиками. Збалансований центральний антагонізм відносно серотоніну та дофаміну зменшує схильність до екстрапірамідних побічних ефектів і розширює

терапевтичний вплив препарату з охопленням негативних та афективних симптомів шизофренії.

Фармакокінетика. Рисперидон метаболізується до 9-гідроксирисперидону, який чинить подібну до рисперидону фармакологічну дію.

Всмоктування. Після перорального прийому рисперидон повністю абсорбується та досягає пікових концентрацій у плазмі в межах 1–2 годин, у пацієнтів літнього віку – у межах 2–3 годин. Абсолютна біодоступність після перорального застосування рисперидону становить 70 % (CV = 25 %). Відносна біодоступність після перорального застосування рисперидону у таблетках становить 94 % (CV = 10 %) у порівнянні із застосуванням у формі розчину. Їжа не впливає на абсорбцію препарату, тому рисперидон можна призначати незалежно від прийому їжі. Абсолютна біодоступність становить 66 % у швидких метаболізаторів та 82 % - у повільних.

Розподіл. Рисперидон швидко розподіляється в організмі. Об'єм розподілу становить 1-2 л/кг. У плазмі рисперидон зв'язується з альбуміном і кислим α_1-глікопротеїном. Рисперидон на 90 % зв'язується з білками плазми, 9-гідроксирисперидон – на 77 %. Рівноважна концентрація рисперидону в організмі у більшості пацієнтів досягається протягом 1 дня. Рівноважна концентрація 9-гідроксирисперидону досягається протягом 4-5 діб.

Біотрансформація та виведення. Рисперидон метаболізується цитохромом CYP2D6 до 9-гідроксирисперидону, який чинить аналогічну рисперидону фармакологічну дію. Рисперидон і 9-гідроксирисперидон утворюють активну антипсихотичну фракцію. Цитохром CYP2D6 піддається генетичному поліморфізму. У швидких метаболізаторів CYP2D6 рисперидон швидко перетворюється на 9-гідроксирисперидон, тоді як у повільних метаболізаторів рисперидон перетворюється набагато повільніше. Хоча у швидких метаболізаторів концентрації рисперидону та 9-гідроксирисперидону нижчі, ніж у повільних метаболізаторів, фармакокінетика рисперидону та 9-гідроксирисперидону у комбінації (тобто активної антипсихотичної фракції) після разової та багаторазових доз у швидких та повільних метаболізаторів цитохрому CYP2D6 подібна.

Іншим шляхом метаболізму рисперидону є N-дезалкілування. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини показали, що рисперидон у клінічно значущих концентраціях не пригнічує значно метаболізм лікарських засобів, які метаболізуються ізоферментами цитохрому P450, включаючи CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 та CYP3A5. Через тиждень після застосування препарату 70 % дози виводиться з сечею, 14 % – з калом. Концентрація рисперидону і 9-гідроксирисперидону у сечі дорівнює 35-45 % прийнятої дози. Іншу частину становлять неактивні метаболіти. Після перорального прийому у хворих на психози період напіввиведення становить приблизно 3 години. Період напіввиведення 9-гідроксирисперидону та активної антипсихотичної фракції досягає 24 годин, а у пацієнтів літнього віку – 34 годин.

Лінійність. Концентрації рисперидону в плазмі пропорційні дозі препарату (в межах терапевтичних доз).

Пацієнти літнього віку та пацієнти з порушеннями функції нирок, печінки. У ході фармакокінетичного дослідження одноразового прийому препарату пацієнтами літнього віку було продемонстровано, що у таких пацієнтів на 43 % вищий рівень концентрації активної антипсихотичної фракції, на 38 % довший період напіввиведення та на 30 % знижений кліренс активної антипсихотичної фракції.

У дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок значення кліренсу активної фракції

становило ~ 48 % від такого у дорослих без порушень функції нирок. У дорослих пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок значення кліренсу становило ~ 31 % від такого у дорослих без порушень функції нирок. Період напіввиведення активної фракції становив 16,7 год у молодих дорослих пацієнтів, 24,9 год у дорослих із помірним порушенням функції нирок (або довшим у ~ 1,5 разу за такий у молодих дорослих пацієнтів) та 28,8 год у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (або довшим у ~ 1,7 разу за такий у молодих дорослих пацієнтів). У пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігалися нормальні рівні концентрації рисперидону в плазмі, але середнє значення вільної фракції рисперидону у плазмі було збільшене на 37,1 %.

Після перорального застосування значення кліренсу та періоду напіввиведення рисперидону та активної антипсихотичної фракції у пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції печінки суттєво не відрізнялися від таких у молодих здорових добровольців.

Діти. Фармакокінетика рисперидону, 9-гідроксирисперидону та активної антипсихотичної фракції у дітей подібна до такої у дорослих.

Стать, расова приналежність та куріння. Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив видимого впливу статі, віку чи звички курити на фармакокінетику рисперидону чи активної антипсихотичної фракції.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування шизофренії;

- лікування маніакальних епізодів від помірного до тяжкого ступеня при біполярних розладах;

- короткочасне лікування (до 6 тижнів) вираженої агресії у пацієнтів з деменцією альцгеймерівського типу від помірного до тяжкого ступеня при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим та при відсутності відповіді на нефармакологічні методи лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»);

- симптоматичне короткострокове лікування (до 6 тижнів) вираженої агресії при розладах поведінки у дітей від 5 років та підлітків з розумовим розвитком нижче середнього або розумовою відсталістю, діагностованою за критеріями DSM-IV, у яких тяжкість агресивної або іншої деструктивної поведінки вимагає фармакологічного лікування. Фармакологічне лікування повинно бути невід'ємною частиною комплексної програми лікування, що включає психологічну підтримку та виховні заходи. Рекомендується щоб препарат призначався фахівцем у галузі дитячої неврології, дитячої та підліткової психіатрії або лікарем, який має досвід лікування поведінкових порушень у дітей та підлітків.

Протипоказання. Гіперчутливість до активного компонента або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Деменція та симптоми хвороби Паркінсона (ригідність, брадикінезія та паркінсонічні порушення постави). Деменція та підозра на деменцію з тільцями Леві (окрім симптомів деменції, щонайменше два з таких симптомів: паркінсонізм, візуальні галюцинації, хиткість ходи).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Як і з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні рисперидону з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, наприклад з антиаритмічними препаратами (хінідином, дизопірамідом, прокаїнамідом, пропафеноном, аміодароном, соталолом), трициклічними антидепресантами (амітриптиліном), тетрациклічними антидепресантами (мапролітином), деякими антигістамінними препаратами, іншими антипсихотиками, деякими протималярійними (хініном, мефлохіном) та з препаратами, які спричиняють електролітний дисбаланс (гіпокаліємію, гіпомагніємію), брадикардію, чи засобами, які пригнічують печінковий метаболізм рисперидону. Даний перелік є орієнтовним та неповним.

Засоби центральної дії та алкоголь. Рисперидон слід з обережністю застосовувати у комбінації з іншими субстанціями центральної дії, у тому числі з алкоголем, опіатами, антигістамінними засобами та бензодіазепінами, через підвищений ризик седації.

Леводопа та агоністи допаміну. Рисперидон може виявляти антагоністичні ефекти до леводопи та інших антагоністів допаміну. Якщо така комбінація вважається необхідною, особливо у термінальній стадії хвороби Паркінсона, потрібно призначати найменші ефективні дози кожного з препаратів.

Лікарські засоби з гіпотензивним ефектом. У постмаркетинговий період спостерігалися випадки клінічно значущої гіпотензії при одночасному застосуванні рисперидону та антигіпертензивних лікарських засобів.

Психостимулятори. Застосування рисперидону у комбінації із психостимуляторами (наприклад метилфенідатом) може спричинити появу екстрапірамідних симптомів після коригування дози одного або обох препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Паліперидон. Одночасне застосування перорального рисперидону з паліперидоном не рекомендується, оскільки паліперидон є активним метаболітом рисперидону і їх комбінація може призвести до додаткового впливу активної антипсихотичної фракції.

Фармакокінетичні взаємодії. Їжа не впливає на абсорбцію препарату.

Рисперидон головним чином метаболізується за участю CYP2D6 і меншою мірою – CYP3A4. Рисперидон та його активний метаболіт 9-гідроксирисперидон є субстратами Р-глікопротеїну (Р-гп). Речовини, які модифікують активність CYP2D6 або потужні інгібітори чи індуктори активності CYP3A4 та/або Р-гп, можуть впливати на фармакокінетику активної антипсихотичної фракції рисперидону.

Потужні інгібітори CYP2D6. При одночасному застосуванні рисперидону з потужним інгібітором CYP2D6 може підвищуватися концентрація рисперидону в плазмі крові, але менше, ніж концентрація активної антипсихотичної фракції. Вищі дози потужного інгібітора CYP2D6 можуть підвищувати концентрацію активної антипсихотичної фракції рисперидону (наприклад пароксетину, див. нижче). Очікується, що інші інгібітори CYP2D6, такі як хінідин, можуть впливати на концентрацію рисперидону в плазмі крові подібним чином. На початку одночасного застосування, а також у разі відміни застосування пароксетину, хінідину або іншого сильного інгібітора CYP2D6, особливо у великих дозах, лікар має переглянути дозу

рисперидону.

Інгібітори CYP3A4 та P-гп. Одночасне застосування рисперидону з потужними інгібіторами CYP3A4 та/або P-гп може суттєво підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції рисперидону в плазмі крові. На початку одночасного застосування, а також у разі відміни ітраконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 та/або P-глікопротеїну лікар має переглянути дозу рисперидону.

Індуктори CYP3A4 та P-гп. Одночасне застосування рисперидону з потужними індукторами CYP3A4 та/або P-гп може знизити концентрацію активної антипсихотичної фракції рисперидону в плазмі крові. На початку терапії, а також у разі відміни карбамазепіну чи інших сильних індукторів CYP3A4/P-гп, лікар має переглянути дозу рисперидону. Ефект застосування індукторів CYP3A4 залежить від часу, максимальний вплив може бути досягнутий щонайменше через 2 тижні після початку лікування. Відповідно, після припинення застосування індукція CYP3A4 може тривати щонайменше 2 тижні.

Лікарські засоби з високим ступенем зв'язування з білками. При застосуванні рисперидону разом з іншими лікарськими засобами, які значною мірою зв'язуються з білками плазми, клінічно вираженого витіснення будь-якого препарату з білкової фракції не спостерігалося. При одночасному застосуванні з таким лікарським засобом слід ознайомитися з його інструкцією для медичного застосування щодо шляхів метаболізму та необхідності коригування дози.

Діти. Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих пацієнтів. Невідомо, чи можуть отримані результати бути застосовані до дітей.

Одночасне застосування психостимуляторів (наприклад метилфенідату) з рисперидоном у дітей не впливало на фармакокінетику та ефективність рисперидону.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику рисперидону.

Антибактеріальні лікарські засоби

· Еритроміцин, помірний інгібітор CYP3A4 та інгібітор P-гп, не змінює фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

· Рифампіцин, потужний індуктор CYP3A4 та індуктор P-гп, знижує концентрацію активної антипсихотичної фракції в плазмі крові.

Інгібітори холінестерази

· Донепезил та галантамін, субстрати CYP2D6 та CYP3A4, не демонструють клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

Протиепілептичні лікарські засоби

· Карбамазепін, потужний індуктор CYP3A4 та індуктор P-гп, продемонстрував вплив на зниження концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону в плазмі крові. Аналогічний ефект може спостерігатися при застосуванні фенітоїну та фенобарбіталу, які також є індукторами печінкових ферментів CYP3A4 та P-гп.

· Топірамат помірно знижує біодоступність рисперидону та не впливає на біодоступність активної антипсихотичної фракції. Малоймовірно, що ця взаємодія може спричинити клінічно значимий ефект.

Протигрибкові лікарські засоби

· Ітраконазол, потужний інгібітор CYP3A4 та інгібітор Р-гп, у дозі 200 мг на добу підвищує концентрацію активної антипсихотичної фракції в плазмі крові приблизно на 70 % при одночасному застосуванні з рисперидоном у дозах від 2 до 8 мг на добу.

· Кетоконазол, потужний інгібітор CYP3A4 та інгібітор Р-гп, у дозі 200 мг на добу підвищує концентрацію рисперидону та знижує концентрацію 9-гідроксирисперидону в плазмі крові.

Антипсихотичні лікарські засоби

· Фенотіазини можуть підвищувати концентрацію рисперидону в плазмі крові, але не активної антипсихотичної фракції.

Противірусні лікарські засоби

· Інгібітори протеази: дані досліджень відсутні; оскільки ритонавір є потужним інгібітором CYP3A4 та слабким інгібітором CYP2D6, ритонавір та інгібітори протеази, підсилені ритонавіром, можуть підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції рисперидону.

β-блокатори

· Деякі β-блокатори можуть підвищити концентрацію рисперидону, проте не впливають на концентрацію активної антипсихотичної фракції в плазмі крові.

Блокатори кальцієвих каналів

· Верапаміл, помірний інгібітор CYP3A4 та інгібітор Р-гп, підвищує концентрацію рисперидону та активної антипсихотичної фракції в плазмі крові.

Лікарські засоби для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту

· Антагоністи H_2-рецепторів: циметидин та ранітидин, слабкі інгібітори CYP2D6 і CYP3A4, підвищують біодоступність рисперидону та мінімально впливають на біодоступність активної антипсихотичної фракції.

СІЗЗС та трициклічні антидепресанти

· Флуоксетин, потужний інгібітор CYP2D6, підвищує концентрацію рисперидону в плазмі крові, але менше, ніж концентрацію активної антипсихотичної фракції.

· Пароксетин, потужний інгібітор CYP2D6, підвищує концентрацію рисперидону в плазмі крові, але (у дозі до 20 мг на добу) менше, ніж концентрацію активної антипсихотичної фракції. Проте вищі дози пароксетину можуть підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції.

· Трициклічні антидепресанти можуть підвищувати концентрацію рисперидону в плазмі

крові, але не активної антипсихотичної фракції. Амітриптилін не впливає на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

· Сертралін, слабкий інгібітор CYP2D6, та флувоксамін, слабкий інгібітор CYP3A4, у дозах до 100 мг на добу не спричиняють клінічно важливих змін концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону. Однак дози сертраліну або флувоксаміну, що перевищують 100 мг на добу, можуть підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції рисперидону.

Вплив рисперидону на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Протиепілептичні лікарські засоби

· Рисперидон не має клінічно важливого впливу на фармакокінетику вальпроату або топірамату.

Антипсихотичні лікарські засоби

· Арипіпразол, субстрат CYP2D6 та CYP3A4: пероральні або ін'єкційні лікарські форми рисперидону не впливають на фармакокінетику арипіпразолу та його активного метаболіту дегідроарипіпразолу.

Глікозиди наперстянки

· Рисперидон не має клінічно важливого впливу на фармакокінетику дигоксину.

Літій

· Рисперидон не має клінічно важливого впливу на фармакокінетику літію.

Одночасне застосування рисперидону з фуросемідом. Див. розділ «Особливості застосування» щодо підвищення летальності у пацієнтів літнього віку з деменцією при одночасному застосуванні з фуросемідом.

Особливості застосування.

Пацієнти літнього віку з деменцією.

Підвищений рівень смертності. Серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які лікувались атиповими антипсихотичними препаратами, спостерігався підвищений рівень смертності порівняно з таким у пацієнтів групи плацебо в метааналізі 17 контрольованих досліджень атипових антипсихотичних препаратів, включаючи рисперидон. У плацебоконтрольованому дослідженні із застосуванням рисперидону хворим цієї категорії частота летальних випадків становила 4 % порівняно з 3,1 % у групі плацебо. Діагностичне відношення шансів (95 % довірчий інтервал) становило 1,21 (0,7; 2,1). Середній вік пацієнтів, які померли, був 86 років (діапазон – 67-100 років).

Дані, одержані під час двох великих обсерваційних досліджень, свідчать про те, що у людей літнього віку з деменцією, які лікувалися звичайними (типовими) антипсихотичними препаратами, ризик смертності був дещо вищий порівняно з пацієнтами, які не отримували антипсихотичних препаратів. На підставі наявних даних досліджень точний рівень цього

ризику не можна вказати, а причина підвищення ризику невідома.

Одночасне застосування з фуросемідом. У ході плацебоконтрольованого дослідження у пацієнтів літнього віку з деменцією підвищений рівень смертності спостерігався при одночасному застосовуванні рисперидону з фуросемідом (7,3 %; середній вік – 89 років, діапазон – 75–97 років) порівняно з таким у пацієнтів, які лікувалися тільки рисперидоном (3,1 %; середній вік – 84 роки, діапазон – 70–96 років) або тільки фуросемідом (4,1 %; середній вік – 80 років, діапазон – 67–90 років). Підвищення рівня смертності серед пацієнтів, які лікувалися одночасно рисперидоном та фуросемідом, спостерігалося у ході двох клінічних досліджень з чотирьох. У пацієнтів, які одночасно застосовували рисперидон з іншими діуретиками, підвищеного рівня смертності зафіксовано не було.

Патофізіологічних механізмів для пояснення цього факту не встановлено. Причина смерті також не була єдиною. Однак слід дотримуватися особливої обережності, призначаючи препарат у таких випадках, а також потрібно провести оцінку ризиків та користі цієї комбінації або комбінації з іншими потенційними діуретиками, перш ніж призначати препарат. Серед пацієнтів, які разом з рисперидоном приймали інші діуретики, не спостерігалося підвищення рівня смертності. Незалежно від лікування дегідратація була загальним фактором ризику летальності і її слід ретельно контролювати у пацієнтів з деменцією.

Цереброваскулярні побічні реакції. У ході плацебоконтрольованих клінічних досліджень у пацієнтів з деменцією, яких лікували рисперидоном, спостерігався вищий рівень (приблизно в 3 рази) виникнення цереброваскулярних побічних ефектів (інсульти та транзиторні ішемічні атаки) з летальним наслідком порівняно з тими, хто отримував плацебо (середній вік – 85 років; діапазон – 73–97 років).

Комбіновані дані шести плацебоконтрольованих досліджень за участю пацієнтів літнього віку з деменцією (віком від 65 років) продемонстрували виникнення цереброваскулярних розладів (серйозних та несерйозних, комбінованих) у 3,3 % (33/1009) пацієнтів, які лікувалися рисперидоном, порівняно з 1,2 % (8/712) пацієнтів, які застосовували плацебо. Співвідношення між групами рисперидону та плацебо (співвідношення шансів; 95 % ДІ) становило 2,96 (1,34; 7,50). Механізм такого підвищеного ризику невідомий. Не можна виключити підвищений ризик розвитку ЦВПР для інших антипсихотичних препаратів або інших груп пацієнтів. Рисперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами ризику виникнення інсульту.

Ризик цереброваскулярних побічних ефектів значно вищий у пацієнтів зі змішаною або судинною деменцією в порівнянні з деменцією Альцгеймера. Тому пацієнтам з іншими типами деменції, окрім деменції Альцгеймера, не слід призначати лікування рисперидоном.

Слід ретельно зважити всі ризики та переваги призначення рисперидону пацієнтам літнього віку з деменцією, особливо ризик інсульту. Слід проінструктувати пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, негайно повідомляти про ознаки можливих цереброваскулярних розладів, таких як раптова слабкість, оніміння обличчя, рук або ніг, а також розлади мовлення та зору. Слід невідкладно розглянути всі можливі варіанти лікування, включаючи переривання терапії рисперидоном.

При стійкій агресії пацієнтам із хворобою Альцгеймера від помірного до тяжкого ступеня рисперидон призначати лише для короткочасного застосування як доповнення до нефармакологічних заходів, які показали обмежену або нульову ефективність, за умови відсутності потенційної загрози заподіяння шкоди собі чи іншим.

Під час лікування необхідно регулярно оцінювати стан пацієнтів і переглядати необхідність подальшої терапії.

Ортостатична гіпотензія. Через α_1-літичну активність рисперидону, особливо на початку лікування, може спостерігатися ортостатична гіпотензія. У постмаркетинговий період клінічно значуща гіпотензія спостерігалася під час одночасного застосування рисперидону та антигіпертензивних засобів. Рисперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (такими як серцева недостатність, інфаркт міокарда, порушення провідності, дегідратація, гіповолемія або цереброваскулярні захворювання). У цих випадках дозу слід поступово коригувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При виникненні гіпотензії слід розглянути можливість зменшення дози.

Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз. Під час застосування антипсихотичних засобів, включаючи рисперидон, спостерігались випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. У постмаркетинговий період агранулоцитоз спостерігався дуже рідко (<1/10000 пацієнтів).

За пацієнтами зі значним зменшенням кількості лейкоцитів в анамнезі або з медикамент-індукованою лейкопенією/нейтропенією слід ретельно наглядати протягом перших декількох місяців лікування та припинити застосування рисперидону при появі ознак значного зменшення кількості лейкоцитів і за відсутності інших причин для такого зниження.

За пацієнтами з клінічно значущою нейтропенією слід спостерігати стосовно виникнення гарячки та інших ознак інфекції та лікувати відповідним чином при виявленні симптомів. У разі тяжкої нейтропенії ($<1\times10^9$/л) лікування рисперидоном слід припинити та слідкувати за кількістю лейкоцитів до відновлення.

Пізня дискінезія/екстрапірамідні симптоми. При застосуванні препаратів з властивостями антагоністів дофамінових рецепторів відмічалось виникнення пізньої дискінезії, що характеризується мимовільними ритмічними рухами (переважно язика та/чи обличчя). Виникнення екстрапірамідних симптомів є фактором ризику розвитку пізньої дискінезії. Якщо виникають ознаки та симптоми пізньої дискінезії, слід розглянути питання щодо відміни всіх антипсихотичних препаратів.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні психостимуляторів (наприклад метилфенідату) та рисперидону, оскільки при коригуванні дози будь-якого або обох лікарських засобів можуть виникати екстрапірамідні симптоми. Рекомендована поступова відміна лікування психостимуляторами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Злоякісний нейролептичний синдром. При застосуванні класичних нейролептичних лікарських засобів рідко відмічаються випадки виникнення злоякісного нейролептичного синдрому, що характеризується гіпертермією, ригідністю м’язів, нестабільністю вегетативних функцій, порушенням свідомості та підвищенням рівня креатинфосфокінази. Додаткові ознаки включають міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. У разі розвитку злоякісного нейролептичного синдрому необхідно відмінити всі антипсихотичні препарати, включаючи рисперидон.

Хвороба Паркінсона та деменція з тільцями Леві. Лікарі повинні зважувати небезпеку при застосуванні антипсихотичних засобів, у тому числі рисперидону, пацієнтам із хворобою Паркінсона або деменцією з тільцями Леві (див. розділ «Протипоказання»). Застосування

рисперидону може погіршити перебіг хвороби Паркінсона. Пацієнти, хворі на будь-яке із зазначених вище захворювань, можуть мати підвищений ризик нейролептичного злоякісного синдрому, а також підвищену чутливість до антипсихотичних препаратів (наприклад сплутаність свідомості, притуплення больової чутливості та нестійкість постави з частими падіннями на додачу до екстрапірамідних симптомів).

Гіперглікемія та цукровий діабет. Під час лікування рисперидоном повідомлялося про випадки розвитку гіперглікемії, цукрового діабету та загострення вже існуючого цукрового діабету.

У деяких випадках повідомлялося про попередню надмірну масу тіла, що могло бути провокуючим фактором. У зв'язку з цим дуже рідко повідомлялося про випадки кетоацидозу та рідко про розвиток діабетичної коми. Рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг згідно з нормами застосування антипсихотичних препаратів. Пацієнти, які приймають будь-які атипові антипсихотичні препарати, включно з рисперидоном, повинні перебувати під наглядом щодо виникнення у них симптомів гіперглікемії (таких як, наприклад, полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнти з цукровим діабетом повинні регулярно проходити обстеження щодо погіршення контролю рівня глюкози.

Збільшення маси тіла. При застосуванні рисперидону повідомлялося про випадки значного підвищення маси тіла. Рекомендований контроль маси тіла.

Гіперпролактинемія. Гіперпролактинемія є частим побічним явищем при лікуванні рисперидоном. Пацієнтам із наявними побічними явищами, що можуть залежати від рівня пролактину в плазмі (наприклад з гінекомастією, менструальними розладами, ановуляцією, порушеннями здатності до зачаття, зниженням лібідо, еректильною дисфункцією та галактореєю), рекомендований контроль рівня пролактину.

Дослідження на культурах тканин вказують на те, що ріст клітин у пухлинах молочної залози людини може бути стимульований пролактином. Хоча досі чіткого зв'язку із застосуванням антипсихотичних засобів клінічними та епідеміологічними дослідженнями не встановлено, рекомендується з обережністю призначати рисперидон пацієнтам з відповідною патологією в анамнезі. Препарат потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам з гіперпролактинемією та пролактинзалежними пухлинами.

Подовження інтервалу QT. У постмаркетинговий період подовження інтервалу QT спостерігалося дуже рідко. Як і інші антипсихотичні препарати, рисперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими серцево-судинними захворюваннями, подовженням інтервалу QT у сімейному анамнезі, брадикардією або порушеннями водно-електролітного обміну (гіпокаліємією, гіпомагніємією), оскільки це може збільшити ризик аритмогенного впливу. При одночасному застосуванні рисперидону з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, також потрібно дотримуватися застережних заходів.

Судоми. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із судомами чи іншими станами, які потенційно знижують судомний поріг, в анамнезі.

Пріапізм. Існує можливість виникнення пріапізму під час лікування препаратом внаслідок його α-адренергічної блокувальної дії.

Регуляція температури тіла. Антипсихотичні лікарські засоби можуть порушувати здатність тіла до зниження основної температури тіла. Рекомендується відповідний догляд пацієнтам, яким призначено рисперидон, якщо вони будуть піддаватися впливу умов, що можуть спричиняти підвищення основної температури тіла, а саме: інтенсивні фізичні тренування,

вплив високих температур зовнішнього середовища, супровідна терапія препаратами з антихолінергічною активністю чи вплив зневоднення.

Протиблювотний ефект. У доклінічному вивченні властивостей рисперидону відмічався протиблювотний ефект. Ця властивість може маскувати симптоми передозування деяких ліків або таких станів, як обструкція кишечнику, синдром Рея та пухлини мозку.

Порушення функції печінки та нирок. У пацієнтів із порушеною функцією нирок знижена здатність виводити активну антипсихотичну фракцію препарату порівняно з дорослими пацієнтами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів із порушенням функції печінки спостерігається підвищення концентрації вільної фракції рисперидону в плазмі крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Венозна тромбоемболія. Описано випадки венозної тромбоемболії при застосуванні антипсихотичних лікарських засобів. Оскільки пацієнти, які лікуються антипсихотичними лікарськими засобами, часто мають набуті фактори ризику виникнення венозної тромбоемболії, всі можливі фактори розвитку тромбоемболії необхідно ідентифікувати перед та під час лікування препаратом та вжити відповідних превентивних заходів.

Інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ІСАР). Під час операцій з видалення катаракти спостерігався інтраопераційний синдром атонічної райдужки у пацієнтів, які лікувалися антагоністами α_1-адренергічних рецепторів, у тому числі рисперидоном.

ІСАР може підвищувати ризик ускладнень операції на оці протягом та після хірургічного втручання. Слід повідомити хірурга-офтальмолога про застосування антипсихотичних лікарських засобів у минулому або у період проведення операції. Потенційні переваги припинення терапії препаратами з α_1-блокувальною дією перед операцією не встановлені, слід зважити ризик відміни лікування антипсихотичними засобами.

Діти. Перед призначенням препарату дітям чи підліткам з розладом поведінки слід ретельно зважити співвідношення ризику і користі, оцінити фізичні та соціальні причини агресивної поведінки, такі як больові подразники або невідповідна реакція на навколишнє середовище.

Заспокійливий ефект рисперидону слід ретельно контролювати у педіатричних пацієнтів через можливі наслідки для здатності до навчання. Зміна часу введення рисперидону може покращити вплив седації на здатність дітей та підлітків концентрувати увагу.

Застосування рисперидону асоційоване з незначними збільшеннями маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ). Перед початком лікування рекомендовано початкове вимірювання маси тіла та регулярний моніторинг маси тіла протягом лікування. Зміни росту у довгострокових відкритих розширених дослідженнях були у межах очікуваних норм відповідно до віку. Вплив довгострокового лікування рисперидоном на статеве дозрівання та ріст не вивчався достатнім чином.

Через потенційний вплив тривалої гіперпролактинемії на ріст та статеве дозрівання у дітей та підлітків, слід зважити необхідність регулярного клінічного контролю ендокринологічного статусу пацієнта, включаючи вимірювання росту, маси тіла, контроль статевого дозрівання, менструального циклу та інших явищ, залежних від пролактину.

Результати малого постмаркетингового дослідження методом спостереження

продемонстрували, що пацієнти віком 8–16 років, які отримували рисперидон, були у середньому на 3,0–4,8 см вищими, ніж ті, хто отримував інші антипсихотичні лікарські засоби. Даних цього дослідження недостатньо для визначення того, чи впливає рисперидон на остаточний ріст у дорослому віці або чи результати вимірювань прямо залежать від впливу рисперидону на ріст кісток, чи саме захворювання має вплив на ріст кісток, чи це є результатом кращого контролю захворювання та як результат – фіксація більшого росту.

Протягом лікування рисперидоном слід регулярно контролювати наявність екстрапірамідних симптомів та інших порушень руху.

Щодо рекомендацій стосовно дозування для дітей див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Допоміжні речовини. Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Таблетки по 2 мг містять у своєму складі барвник жовтий захід FCF (E 110), який може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. Хоча під час досліджень на тваринах не було виявлено тератогенного впливу, спостерігалися інші прояви репродуктивної токсичності. Потенційний ризик для людей невідомий.

У новонароджених, чиї матері застосовували антипсихотичні засоби (у тому числі рисперидон) протягом останнього триместру вагітності, існує ризик виникнення оборотних екстрапірамідних симптомів та/або синдрому відміни препарату. Ці симптоми включають ажитацію, незвично підвищений або знижений м’язовий тонус, тремор, сонливість, розлади дихання або проблеми з годуванням. Ці ускладнення можуть бути різної тяжкості. Тому слід ретельно спостерігати за станом новонароджених.

Препарат не рекомендується застосовувати під час вагітності, окрім випадків життєвої необхідності. Якщо необхідно припинити лікування препаратом під час вагітності, не слід робити це раптово.

Годування груддю. У ході досліджень на тваринах рисперидон і 9-гідроксирисперидон виділялись у грудне молоко. Є спостереження, що рисперидон і 9-гідроксирисперидон можуть також виділятись у грудне молоко людини. Немає даних щодо побічних реакцій у немовлят, які перебувають на грудному годуванні. Тому слід зважити переваги годування груддю та потенційні ризики для дитини.

Фертильність. Як і інші лікарські засоби, які є антагоністами дофамінових D_2-рецепторів, рисперидон підвищує рівень пролактину.

Гіперпролактинемія може пригнічувати вироблення гонадотропін-рилізинг-гормону в гіпоталамусі, що призводить до зниження секреції гонадотропінів гіпофіза. Це може мати негативний вплив на репродуктивну функцію як у жінок, так і у чоловіків внаслідок порушення гонадального стероїдогенезу.

У доклінічних дослідженнях не спостерігалося жодних відповідних ефектів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат може мати невеликий або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом внаслідок потенційного впливу на нервову систему та органи зору (див. розділ «Побічні реакції»). У процесі лікування рекомендується утримуватись від керування автотранспортом та від роботи з іншими механізмами, доки не стане відомою індивідуальна чутливість пацієнтів до препарату.

Спосіб застосування та дози.

Для отримання призначених доз лікарського засобу слід застосовувати лікарські форми рисперидону з відповідним вмістом діючої речовини.

Дозування

Шизофренія

Дорослі. Препарат можна призначати один або два рази на добу.

Розпочинати прийом слід з 2 мг рисперидону на добу, на другий день дозу можна збільшити до 4 мг. Після цього дозу можна підтримувати без змін або, за необхідності, продовжувати індивідуальну корекцію дози.

Для більшості пацієнтів рекомендована доза становить 4–6 мг на добу. Деяким пацієнтам може бути показане поступове підвищення дози або знижена початкова та підтримувальна доза.

Дози, які перевищують 10 мг рисперидону на добу, не виявили вищої ефективності порівняно з меншими дозами, але вони можуть спричиняти появу екстрапірамідних симптомів.

Безпека доз понад 16 мг на добу не вивчалась.

Пацієнти літнього віку (від 65 років). Рекомендована початкова доза – по 0,5 мг два рази на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити до 1–2 мг два рази на добу, підвищуючи на 0,5 мг два рази на добу.

Діти. Не рекомендовано застосовувати препарат дітям (віком до 18 років).

Маніакальні епізоди при біполярних розладах

Дорослі. Рекомендована початкова доза рисперидону – 2 мг один раз на добу. Дозу можна індивідуально збільшити додаванням 1 мг/добу не частіше, ніж через кожні 24 години. Рекомендований діапазон доз – від 1 до 6 мг на добу. Застосування рисперидону у дозі понад 6 мг на добу пацієнтам з маніакальними епізодами не вивчалось.

Як і при інших видах симптоматичного лікування, довготривале застосування препарату необхідно періодично переглядати і коригувати протягом усієї терапії.

Пацієнти літнього віку (від 65 років). Рекомендована початкова доза – по 0,5 мг два рази на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити до 1–2 мг два рази на добу, підвищуючи на 0,5

мг два рази на добу. Оскільки досвід застосування пацієнтам літнього віку обмежений, рекомендується проявляти обережність при застосуванні.

Діти. Застосовувати препарат не рекомендовано дітям (віком до 18 років).

Короткочасна терапія вираженої агресії у пацієнтів з деменцією альцгеймерівського типу

Рекомендована початкова доза – 0,25 мг два рази на добу. За необхідності дозу можна збільшити шляхом підвищення дози 0,25 мг два рази на добу не частіше ніж через день. Для більшості пацієнтів оптимальною дозою є 0,5 мг два рази на добу. Однак для деяких пацієнтів ефективна доза становить 1 мг двічі на добу.

Препарат не слід застосовувати довше 6 тижнів пацієнтам з вираженою агресією при хворобі Альцгеймера. Як і при інших видах симптоматичного лікування, застосування препарату необхідно періодично переглядати і коригувати протягом усієї терапії.

Симптоматичне короткострокове лікування (до 6 тижнів) вираженої агресії при розладах поведінки

Діти та підлітки віком від 5 до 18 років. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з масою тіла ≥50 кг становить 0,5 мг один раз на день. За необхідності дозу слід коригувати шляхом додавання 0,5 мг один раз на день не частіше ніж через день. Оптимальна доза для більшості пацієнтів – 1 мг один раз на день. Однак для деяких пацієнтів для досягнення позитивного ефекту достатньо не більше 0,5 мг один раз на день, тоді як інші можуть потребувати 1,5 мг один раз на день.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з масою тіла <50 кг – 0,25 мг один раз на день. За необхідності дозу можна коригувати шляхом додавання 0,25 мг один раз на день не частіше ніж через день. Оптимальна доза для більшості пацієнтів – 0,5 мг один раз на день. Однак для деяких пацієнтів достатньо не більше ніж 0,25 мг один раз на добу для досягнення позитивного ефекту, тоді як інші можуть потребувати 0,75 мг один раз на день.

Як і при інших видах симптоматичного лікування, застосування препарату необхідно періодично переглядати і коригувати протягом усієї терапії.

Застосовувати препарат не рекомендовано дітям віком до 5 років.

Пацієнти із захворюваннями печінки та нирок

У пацієнтів з порушеннями функції нирок активна антипсихотична фракція виводиться з організму повільніше, ніж у пацієнтів зі здоровими нирками. У пацієнтів із порушеннями функції печінки концентрація вільної фракції рисперидону у плазмі крові збільшується.

Незалежно від показання, цим пацієнтам призначається половина початкової та підтримуючої доз, титрування дози повинно бути повільнішим.

Препарат потрібно застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів.

Спосіб застосування

Препарат призначений для перорального застосування. Прийом їжі не впливає на всмоктування препарату.

Наприкінці лікування рекомендується поступово відміняти лікарський засіб. Після раптового припинення прийому високих доз антипсихотичних препаратів спостерігалися поодинокі випадки гострих симптомів відміни, включно з нудотою, блюванням, пітливістю і безсонням (див. розділ «Побічні реакції»). Також можуть бути рецидиви психотичних симптомів і повідомлялося про випадки виникнення мимовільних рухів (як, наприклад, акатизія, дистонія і дискінезія).

Перехід з терапії іншими антипсихотичними засобами

Якщо це клінічно виправдано, під час терапії рисперидоном рекомендується поступово припинити попередню терапію іншими препаратами. При цьому, якщо пацієнт переводиться з терапії антипсихотичними препаратами у формі «депо», лікування рисперидоном рекомендується розпочати із застосування замість наступної запланованої ін'єкції. Періодично слід оцінювати необхідність продовження поточної терапії антипаркінсонічними препаратами.

Діти. Рисперидон застосовувати для лікування вираженої агресії при розладах поведінки у дітей віком від 5 років.

Передозування.

Симптоми. Ознаки та симптоми передозування, що спостерігались, – це відомі побічні реакції на препарат, що проявляються у посиленій формі: сонливість і седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія, а також екстрапірамідні симптоми. При передозуванні повідомлялося про подовження інтервалу QT та судоми. Повідомлялося про тріпотіння-мерехтіння, асоційоване з передозуванням рисперидону у комбінації з пароксетином.

У разі гострого передозування слід розглянути можливість прийому декількох лікарських засобів.

Лікування. Слід забезпечити та підтримувати вільну прохідність дихальних шляхів для забезпечення адекватної вентиляції та оксигенації. Слід розглянути призначення активованого вугілля разом із проносним засобом не пізніше ніж за годину після прийому препарату. Показаний моніторинг серцево-судинної діяльності, що включає безперервну реєстрацію ЕКГ для виявлення можливих аритмій. Рисперидон не має специфічного антидоту. Тому слід вживати відповідних підтримуючих заходів. У разі гострого передозування слід проаналізувати можливість лікарської взаємодії кількох препаратів. Артеріальну гіпотензію та судинний колапс слід лікувати такими заходами, як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметичні препарати. У разі розвитку гострих екстрапірамідних симптомів слід призначати антихолінергічні препарати. Необхідно продовжувати постійне медичне спостереження до повного одужання пацієнта.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляється (частота ≥ 10 %), є паркінсонізм, седація/сонливість, головний біль та безсоння. Паркінсонізм та акатизія є дозозалежними побічними реакціями.

Побічні реакції, наведені нижче, включають ті, про які повідомлялося під час клінічних випробувань та у постмаркетинговий період. Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто

(≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000) та невідомо (частоту не можна встановити з доступних даних).

У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Інфекції та інвазії	
Часто	пневмонія, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції вуха, грип
Нечасто	інфекції дихальних шляхів, цистит, інфекції ока, тонзиліт, оніхомікоз, запалення підшкірної клітковини, локалізована інфекція, вірусна інфекція, акародерматит
Рідко	інфекція
З боку крові та лімфатичної системи	
Нечасто	нейтропенія, зменшення кількості лейкоцитів, тромбоцитопенія, анемія, зниження гематокриту, збільшення кількості еозинофілів
Рідко	агранулоцитоз[c]
З боку імунної системи	
Нечасто	гіперчутливість
Рідко	анафілактична реакція[c]
З боку ендокринної системи	
Часто	гіперпролактинемія[a]
Рідко	порушення секреції антидіуретичного гормону, присутність глюкози в сечі
З боку метаболізму та травлення	
Часто	збільшення маси тіла, підвищення апетиту, зниження апетиту
Нечасто	цукровий діабет[b], гіперглікемія, полідипсія, зменшення маси тіла, анорексія, підвищення рівня холестерину
Рідко	водна інтоксикація[c], гіпоглікемія, гіперінсулінемія[c], підвищення рівня тригліцеридів у крові
Дуже рідко	діабетичний кетоацидоз
З боку психіки	
Дуже часто	безсоння[d]
Часто	розлади сну, ажитація, депресія, тривога
Нечасто	манія, сплутаність свідомості, зниження лібідо, знервованість, нічні жахи
Рідко	кататонія, сомнамбулізм, розлади харчування, пов’язані зі сном, притуплений афект, аноргазмія
З боку нервової системи	
Дуже часто	седація/сонливість, паркінсонізм[d], головний біль
Часто	акатизія[d], дистонія[d], запаморочення, дискінезія[d], тремор
Нечасто	пізня дискінезія, церебральна ішемія, відсутність реакції на подразники, втрата свідомості, пригнічений рівень свідомості, судоми[d], синкопе, психомоторна гіперактивність, розлади рівноваги, порушення координації, постуральне запаморочення, порушення уваги, дизартрія, розлади смакових відчуттів, гіпестезія, парестезія
Рідко	злоякісний нейролептичний синдром, цереброваскулярні розлади, діабетична кома, ритмічне похитування голови
З боку органів зору	
Часто	розмитість зору, кон’юнктивіт
Нечасто	світлобоязнь, сухість очей, збільшення сльозовиділення, почервоніння очей
Рідко	глаукома, порушення руху очних яблук, ротаторний ністагм, утворення кірки на краю повіки, інтраопераційний синдром атонічної райдужки[c]
З боку органів слуху	
Нечасто	вертиго, тиніт, біль у вухах
З боку серцевої діяльності	
Часто	тахікардія

Нечасто	фібриляція передсердь, атріовентрикулярна блокада, порушення провідності серця, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, брадикардія, відхилення на електрокардіограмі, відчуття серцебиття
Рідко	синусова аритмія
З боку судинної системи	
Часто	артеріальна гіпертензія
Нечасто	гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи
Рідко	легенева емболія, тромбоз вен
З боку дихальної системи	
Часто	диспное, фаринголарингеальний біль, кашель, епістаксис, закладеність носа
Нечасто	аспіраційна пневмонія, легеневий застій, погіршення прохідності дихальних шляхів, хрипи, свистяче дихання, дисфонія, розлади дихання
Рідко	синдром нічного апное, гіпервентиляція
З боку травної системи	
Часто	біль у животі, дискомфорт у животі, блювання, нудота, запор, діарея, диспепсія, сухість у роті, зубний біль
Нечасто	нетримання калу, фекалома, гастроентерит, дисфагія, здуття живота
Рідко	панкреатит, обструкція шлунково-кишкового тракту, набряк язика, хейліт
Дуже рідко	кишкова непрохідність
З боку гепатобіліарної системи	
Нечасто	підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня γ-глутаміл-трансферази, підвищення рівня печінкових ферментів
Рідко	жовтяниця
З боку шкіри та підшкірної клітковини	
Часто	висипання, еритема
Нечасто	кропив’янка, свербіж, алопеція, гіперкератоз, екзема, сухість шкіри, зміна кольору шкіри, акне, себорейний дерматит, захворювання шкіри, пошкодження шкіри
Рідко	медикаментозні висипання, лупа
Дуже рідко	ангіоневротичний набряк
Невідомо	синдром Стівенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз[c]
З боку кістково-м’язової системи	
Часто	м’язові спазми, м’язово-скелетний біль, біль у спині, артралгія
Нечасто	підвищення рівня креатинфосфокінази, порушення постави, скутість суглобів, набрякання суглобів, м’язова слабкість, біль у шиї
Рідко	рабдоміоліз
З боку сечовидільної системи	
Часто	нетримання сечі
Нечасто	полакіурія, затримка сечі, дизурія
Вагітність, післяпологовий період та неонатальні стани	
Дуже рідко	синдром відміни препарату у новонароджених[c]
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Нечасто	еректильна дисфункція, порушення еякуляції, аменорея, порушення менструального циклу[d], гінекомастія, галакторея, статева дисфункція, біль у молочних залозах, вагінальні виділення
Рідко	пріапізм[c], затримка менструації, нагрубання молочних залоз, збільшення молочних залоз, виділення з молочних залоз
Загальні розлади	
Часто	набряк[d], лихоманка, біль у грудній клітці, астенія, втома, біль
Нечасто	набряк обличчя, озноб, підвищення температури тіла, порушення ходи, спрага, дискомфорт у грудях, гарячка, незвичні відчуття, дискомфорт
Рідко	гіпотермія, зниження температури тіла, відчуття холоду у кінцівках, синдром відміни препарату, ущільнення[c]
Ушкодження та отруєння	
Часто	падіння
Нечасто	біль після хірургічних втручань

[a] Гіперпролактинемія у деяких випадках може призводити до гінекомастії, розладів менструального циклу, аменореї, ановуляції, галактореї, порушення здатності до зачаття, зниження лібідо, еректильної дисфункції.

[b] Під час плацебоконтрольованих досліджень повідомлялося про цукровий діабет у 0,18 % пацієнтів, які отримували рисперидон, порівняно з 0,11 % у групі плацебо. Загальна частота у всіх клінічних випробуваннях становила 0,43 % у пацієнтів, які приймали рисперидон.

[c] Не відмічалося у клінічних дослідженнях рисперидону, однак було виявлено протягом постмаркетингового спостереження.

[d] Екстрапірамідні розлади включають: **паркінсонізм** (гіперсекреція слини, ригідність м'язів, паркінсонізм, слинотеча, феномен «зубчатого колеса», брадикінезія, гіпокінезія, маскоподібне обличчя, напруженість м'язів, акінезія, ригідність потиличних м'язів, ригідність м'язів, паркінсонічна хода, порушення глабелярного рефлексу, паркінсонічний тремор), **акатизію** (акатизія, неспокій, гіперкінезія, синдром неспокійних ніг), тремор, **дискінезію** (дискінезія, посмикування м'язів, хореоатетоз, атетоз, міоклонус), дистонію.

Дистонія включає дистонію, гіпертонію, кривошию, мимовільні м'язові скорочення, міогенні контрактури, блефароспазм, рух очного яблука, параліч язика, тик (в ділянці обличчя), ларингоспазм, міотонію, опістотонус, ротоглотковий спазм, плевротонус, спазм язика, тризм. Включено більший перелік симптомів, що не обов'язково мають екстрапірамідне походження. **Безсоння** включає порушення засинання, інтрасомнічний розлад. **Судоми** включають великий епілептичний напад. **Менструальні розлади** включають нерегулярні менструації, олігоменорею. **Набряк** включає генералізований набряк, периферичний набряк, «точковий» набряк.

–

Побічні реакції паліперидону. Паліперидон є активним метаболітом рисперидону, тому профілі побічних реакцій цих речовин (включаючи пероральні та ін'єкційні форми випуску) подібні. На додаток до зазначених вище побічних реакцій, при застосуванні паліперидону повідомлялося про синдром постуральної ортостатичної тахікардії, який, імовірно, може спостерігатися і при застосуванні рисперидону.

Побічні реакції, властиві антипсихотичним лікарським засобам.

Подовження інтервалу QT. Як і при застосуванні інших антипсихотиків, у постмаркетинговий період повідомлялося про подовження інтервалу QT при застосуванні рисперидону. Також при застосуванні антипсихотичних препаратів повідомлялося про інші побічні реакції з боку серця, що подовжують інтервал QT, такі як вентрикулярна аритмія, фібриляція шлуночків, вентрикулярна тахікардія, раптова смерть, зупинка серця, тріпотіння-мерехтіння.

Венозна тромбоемболія. На тлі застосування антипсихотичних засобів були зареєстровані випадки розвитку венозної тромбоемболії, включаючи легеневу емболію та тромбоз глибоких вен.

Збільшення маси тіла. Порівняння кількості пацієнтів, які застосовували рисперидон, та пацієнтів, які застосовували плацебо та мали збільшення маси тіла на 7 % у плацебоконтрольованих дослідженнях тривалістю від 6 до 8 тижнів, показали статистично значущу різницю у частоті випадків збільшення маси тіла у групі пацієнтів, які приймали рисперидон (18 %), порівняно з такою у пацієнтів, що застосовували плацебо (9 %). У ході 3-тижневих плацебоконтрольованих досліджень у дорослих пацієнтів з гострою манією частота

збільшення маси тіла на ≥7 % була порівнянною з такою у групі, що приймала рисперидон (2,5 %), та у групі, що приймала плацебо (2,4 %), та була дещо вищою у групі активного контролю (3,5 %).

У популяції дітей з порушеннями поведінки протягом довготривалих досліджень маса тіла пацієнтів збільшувалась у середньому на 7,3 кг після 12 місяців лікування. Очікуване збільшення маси тіла для дітей з нормальною масою тіла у віці 5–12 років – від 3 до 5 кг на рік. Починаючи з 12 років збільшення маси тіла для дівчат залишається від 3 до 5 кг на рік, тоді як хлопці набирають у середньому 5 кг на рік.

Додаткова інформація щодо особливих категорій пацієнтів. Побічні реакції у пацієнтів літнього віку з деменцією або у дітей, про які повідомлялось з більшою, ніж у дорослих, частотою, описані нижче.

Пацієнти літнього віку з деменцією. Транзиторна ішемічна атака та цереброваскулярні розлади – побічні реакції, про які повідомлялося протягом клінічних досліджень з частотою 1,4 % та 1,5 % відповідно у пацієнтів літнього віку з деменцією. Окрім цього, про такі побічні реакції повідомлялося з частотою ≥5 % у пацієнтів літнього віку з деменцією та з щонайменше з удвічі вищою частотою, ніж у інших категорій дорослих пацієнтів: інфекції сечовивідних шляхів, периферичний набряк, летаргія та кашель.

Діти. Загалом очікувані побічні реакції у дітей схожі з такими у дорослих щодо частоти виникнення, типу та ступеня тяжкості.

Побічні реакції, що спостерігалися у дітей (віком від 5 до 17 років) з частотою ≥5 % та зі щонайменше удвічі вищою частотою, ніж у дорослих пацієнтів: сонливість/седація, втома, головний біль, підвищення апетиту, блювання, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, біль у животі, запаморочення, кашель, пірексія, тремор, діарея та енурез.

Вплив тривалого лікування рисперидоном на статеве дозрівання і ріст вивчені недостатньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки № 20 (10×2), № 60 (10×6) у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я».

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я»)

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)