

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### **РИСПАКСОЛ®**

### **(RISPAHOL)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* рисперидон (*risperidone*);

1 таблетка містить 2 мг або 4 мг рисперидону;

*допоміжні речовини:* лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна;

*оболонка:*

таблетки 2 мг - Опадрай Оранжевий ОУ-8729 (гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), жовтий захід FCF (Е 110), хіноліновий жовтий (Е 104)), макрогол 6000, віск карнаубський;

таблетки 4 мг - Опадрай АМБ Зелений 80W21165 (заліза оксид (Е 172), індигокармін (Е 132), лецитин сої, спирт полівініловий, хіноліновий жовтий (Е 104), тальк, титану діоксид (Е 171), ксантанова камедь), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки 2 мг* - круглі двоопуклі таблетки з рискою з одного боку, вкриті оболонкою оранжевого кольору. На місці розламу білі;

*таблетки 4 мг* - круглі двоопуклі таблетки з рискою (на чотири частини) з одного боку, вкриті оболонкою зеленого кольору. На місці розламу білі.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Антипсихотичні засоби. Код АТХ [N05A X08](#).

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Рисперидон – це селективний моноамінергічний антагоніст з унікальними властивостями. Він

виявляє високу афінність до серотонінергічних 5-HT<sub>2</sub> і дофамінергічних D<sub>2</sub>-рецепторів. Рисперидон зв'язується також з α<sub>1</sub>-адренорецепторами та, з меншою афінністю, з H<sub>1</sub>-гістамінергічними та α<sub>2</sub>-адренергічними рецепторами. Рисперидон не виявляє афінності до холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним D<sub>2</sub>-антагоністом, що пов'язують з його ефективністю щодо продуктивної симптоматики шизофренії, він не спричиняє значного пригнічення моторної активності та меншою мірою індукує катаlepsію порівняно з класичними нейролептиками. Збалансований центральний антагонізм щодо серотоніну та дофаміну зменшує схильність до екстрапірамідних побічних ефектів і розширює терапевтичний вплив препарату з охопленням негативних та афективних симптомів шизофренії.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Всмоктування*

Після перорального застосування рисперидон повністю абсорбується та досягає пікових концентрацій у плазмі крові у межах від 1 до 2 годин. Абсолютна біодоступність при пероральному застосуванні рисперидону становить 70 % (CV=25 %). Їжа не впливає на абсорбцію препарату, тому рисперидон можна призначати незалежно від прийому їжі. Рівноважна концентрація рисперидону в організмі у більшості пацієнтів досягається протягом 1 дня. Рівноважна концентрація 9-гідроксирисперидону досягається протягом 4-5 діб.

##### *Розподіл*

Рисперидон швидко розподіляється в організмі. Об'єм розподілу становить 1-2 л/кг. У плазмі рисперидон зв'язується з альбуміном і кислим α<sub>1</sub>-глікопротеїном. Рисперидон на 90 % зв'язується з білками плазми, 9-гідроксирисперидону – на 77 %.

##### *Метаболізм та виведення*

Рисперидон метаболізується цитохромом CYP2D6 до 9-гідроксирисперидону, який володіє аналогічною фармакологічною дією. Рисперидон та 9-гідроксирисперидон утворюють активну антипсихотичну фракцію. Цитохром CYP2D6 піддається генетичному поліморфізму. Під впливом швидко діючих ферментів CYP2D6 рисперидон швидко перетворюється у 9-гідроксирисперидон, тоді як під впливом повільно діючих ферментів рисперидон метаболізується значно повільніше. Хоча концентрації рисперидону та 9-гідроксирисперидону, які утворюються під впливом швидко діючих ферментів, нижче, ніж під впливом повільно діючих ферментів, фармакокінетика рисперидону та 9-гідроксирисперидону у комбінації (т.б. рисперидону) після разової та багатократних доз у швидко та повільно діючих ферментів цитохрома CYP2D6 подібна.

Іншим шляхом метаболізму препарату рисперидону є N-дезалкілування. Рисперидон у клінічно значущих концентраціях значно не пригнічує метаболізм лікарських засобів, які метаболізуються ізоферментами цитохрома P450, включаючи CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 та CYP3A5. Через тиждень після застосування препарату 70 % дози виводиться з сечею, 14 % – із фекаліями. Концентрація рисперидону та 9-гідроксирисперидону в сечі становить 35-45 % прийнятої дози. Решта становлять неактивні метаболіти. Після перорального прийому у хворих із психозами період напіввиведення становить приблизно 3 години. Період напіввиведення 9-гідроксирисперидону та рисперидону досягає 24 годин.

##### *Лінійність*

Концентрації рисперидону у плазмі крові пропорційні до дози препарату (у межах терапевтичних доз).

*Пацієнти літнього віку та пацієнти з порушеннями функції нирок, печінки*

У пацієнтів літнього віку при одноразовому прийомі препарату рівень концентрації рисперидону у плазмі крові в середньому на 43 % більш високий, на 38 % більш тривалий період напіввиведення, кліренс рисперидону на 30 % нижчий, ніж у пацієнтів віком до 65 років. Висока концентрація рисперидону у плазмі крові та зниження кліренсу рисперидону в середньому на 60 % спостерігалася у пацієнтів з нирковою недостатністю. У пацієнтів із печінковою недостатністю спостерігалися нормальні рівні концентрацій рисперидону в плазмі, але середнє значення вільної фракції рисперидону у плазмі було збільшено на 35 %.

*Діти*

Фармакокінетика рисперидону, 9-гідроксирисперидону у дітей подібна до такої у дорослих.

*Стать, расова приналежність та куріння*

Відсутній суттєвий вплив статі, віку або звички курити на фармакокінетику рисперидону або активної антипсихотичної фракції.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Лікування шизофренії та інших психічних розладів, у тому числі підтримуюча терапія, у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на терапію, з метою запобігання рецидиву хвороби.
- Лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах (допоміжна терапія у комбінації з нормотиміками як початкове лікування або як монотерапія на період тривалістю до 12 тижнів).
- Короткочасне лікування вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим.
- Симптоматичне лікування зухвалих опозиційних розладів або інших розладів соціальної поведінки у дітей, підлітків та дорослих з розумовим розвитком нижче середнього або розумовою відсталістю, які мають прояви деструктивної поведінки (імпульсивність, аутоагресія).
- Симптоматичне лікування аутичних розладів у дітей віком від 5 років, у яких симптоми варіюють від гіперактивності до роздратованості (включаючи агресію, завдання собі тілесних ушкоджень, тривожність та патологічні циклічні дії).

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до активного компоненту або до допоміжної речовини у складі препарату.

Деменція та симптоми хвороби Паркінсона (ригідність, брадикінезія та паркінсонічні порушення постави).

Деменція та підозра на деменцію з тильцями Леві (окрім симптомів деменції щонайменше два з таких симптомів: паркінсонізм, візуальні галюцинації, хиткість ходи).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Розпад рисперидону до 9-гідроксирисперидону може пригнічуватися фенотіазинами, трициклічними антидепресантами та деякими бета-блокаторами, які зв'язуються з CYP2D6. Таке пригнічення може призвести до збільшення концентрації рисперидону та зменшення активного метаболіту 9-гідроксирисперидону у плазмі крові. Амітриптилін не пригнічує розпад рисперидону до 9-гідроксирисперидону.

Рисперидон - слабкий інгібітор CYP2D6, тому не очікується, що рисперидон буде суттєво пригнічувати виведення лікарських засобів, які метаболізуються цим ферментом.

При одночасному застосуванні лікарських засобів, які є індукторами ферментів, метаболізм рисперидону може збільшуватися.

Карбамазепін знижує концентрації рисперидону та 9-гідроксирисперидону у плазмі крові у 1,7-3,7 рази. У поодиноких випадках при одночасному застосуванні карбамазепіну та рисперидону спостерігалися токсичні сироваткові концентрації карбамазепіну. Аналогічні ефекти (зниження концентрації у плазмі активної антипсихотичної фракції) можуть спостерігатися при застосуванні інших індукторів печінкових ферментів, таких як рифампіцин, фенітоїн та фенобарбітал, які індуюють печінкові ферменти CYP3A4 та P-глікопротеїн.

Флуоксетин (20 мг/добу) та пароксетин (20 мг/добу) збільшують концентрацію рисперидону у плазмі у 2,5-2,8 та 3-9 разів відповідно. Флуоксетин не впливає на концентрацію 9-гідроксирисперидону у плазмі. Пароксетин у середньому знижує концентрацію 9-гідроксирисперидону у плазмі на 13 %. Загалом концентрація рисперидону збільшується на 50 % при одночасному застосуванні флуоксетину та пароксетину. Якщо під час терапії рисперидоном призначається або припиняється лікування флуоксетином та пароксетином, лікарю слід переглянути дозу рисперидону. Вплив відміни лікування флуоксетином та пароксетином на фармакокінетику рисперидону або 9-гідроксирисперидону не досліджувався.

Рисперидон слід з обережністю застосовувати у комбінації з іншими речовинами центральної дії, у тому числі алкоголем, опіатами, антигістамінними засобами та бензодіазепінами, внаслідок підвищеного ризику седації.

Рисперидон може проявляти антагоністичні ефекти до леводопи та інших агоністів допаміну. Якщо така комбінація вважається необхідною, особливо у термінальній стадії хвороби Паркінсона, слід призначати низькі ефективні дози.

Циметидин у дозі 400 мг двічі на добу та ранітидин 150 мг двічі на добу підвищували AUC рисперидону та 9-гідроксирисперидону на 8 % та 20 % відповідно, ефект не має клінічного значення. Вплив відміни лікування флуоксетином та пароксетином на фармакокінетику рисперидону або 9-гідроксирисперидону не досліджувався.

Еритроміцин (інгібітор CYP3A4) не впливає на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

При одночасному застосуванні рисперидону та антигіпертензивних лікарських засобів спостерігалися випадки клінічно значущої артеріальної гіпотензії.

Як і з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні рисперидону з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, наприклад з антиаритмічними препаратами класу Ia (хінідином, прокаїнамідом), антиаритмічними препаратами класу III (аміодароном, соталолом), трициклічними антидепресантами (амітриптиліном), тетрациклічними антидепресантами (мапролітином), деякими антигістамінними препаратами, іншими антипсихотиками, деякими протималарійними (хініном, мефлохіном), та з препаратами, які спричиняють електролітний дисбаланс (гіпокаліємію, гіпомагнезіємію), брадикардію, або засобами, які пригнічують печінковий метаболізм рисперидону. Даний перелік є неповним.

Інгібітори холінергаси, галантамін та донезепіл, не проявляють клінічно значущих ефектів на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

Сумісність рисперидону з літієм не досліджувалася. При одночасному застосуванні нейрорептиків та літію спостерігалися випадки енцефалопатій, екстрапірамідних розладів та зловласного нейрорептичного синдрому. Під час клінічних досліджень більш часто повідомлялося про випадки екстрапірамідних розладів та гіперкінезії при застосуванні літію з нейрорептиками, ніж окремо літію.

Рисперидон у дозі 3 мг 2 рази на добу значуще не впливає на фармакокінетичні показники літію.

Застосування психостимуляторів (наприклад, метилфенідагу) у комбінації з рисперидоном дітям та підліткам не змінює фармакокінетику та ефективність рисперидону.

Верапаміл, інгібітор CYP3A4 та P-глікопротеїну підвищує концентрацію рисперидону у плазмі крові. Галантамін та донезепіл не проявляють клінічно значущих ефектів на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

Фенотіазини, трициклічні антидепресанти та деякі  $\beta$ -адренорецептори можуть підвищувати концентрацію рисперидону у плазмі крові, але не концентрацію антипсихотичної фракції.

Одночасне пероральне застосування рисперидону з паліперидоном не рекомендується, оскільки паліперидон є активним метаболітом рисперидону та їх комбінація може призвести до додаткової дії активної антипсихотичної фракції.

Рисперидон не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику вальпроату, дигоксину або топірамагу. Топірамаг значно знижує біодоступність рисперидону, проте незначуще знижує біодоступність активної антипсихотичної фракції.

При одночасному застосуванні рисперидону та клоназепаму, габапентину, ламотриджину, метилфенідагу взаємодія між ними мало ймовірна.

Рисперидон слід з обережністю застосовувати у комбінації з іншими субстанціями, які чинять дію на центральну нервову систему, в тому числі з алкоголем, опіатами, антигістамінними засобами та бензодіазепінами, через підвищений ризик седації.

Інформацію щодо підвищеної летальності при одночасному застосуванні з фуросемідом пацієнтам літнього віку з деменцією див. у розділі «Особливості застосування».

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

## **Особливості застосування.**

### Пацієнти літнього віку з деменцією.

#### *Підвищений рівень смертності.*

Серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які лікувались атипovими антипсихотичними препаратами, у тому числі рисперидоном, спостерігався підвищений рівень летальності порівняно з пацієнтами з групи плацебо (4 % та 3,1 %, відповідно). Середній вік пацієнтів, які померли, становив 86 років (діапазон - 67-100 років). Причина підвищеного ризику летальності невідома. Специфічний профіль факторів ризику смертності у групі пацієнтів, що приймали рисперидон, не визначений. Причини смерті були типовими для цієї вікової групи (від 65 років) та включали: серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, пухлини, інфекції (наприклад, пневмонія) та діабет.

#### *Одночасне застосування з фуросемідом.*

У пацієнтів літнього віку з деменцією підвищений рівень летальності спостерігався при одночасному застосовуванні фуросеміду з рисперидоном (7,3 %; середній вік - 89 років, діапазон - 75-97 років) порівняно з пацієнтами, які лікувались 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). Одночасне застосування рисперидону з іншими діуретиками (в основному тіазидними діуретиками, які застосовувались у низькій дозі) не було асоційоване з подібними результатами.

Не встановлено патофізіологічних механізмів для пояснення цього факту. Однак слід дотримуватися особливої обережності при призначенні препарату у таких випадках, а також потрібно провести оцінку ризиків та користі цієї комбінації або одночасного застосування з іншими потенційними діуретиками, перш ніж призначати препарат. Не виявлено підвищення показника летальності у пацієнтів, які одночасно застосовували інші діуретичні засоби разом із рисперидоном. Незалежно від лікування дегідратація була загальним фактором ризику летальності, і її слід ретельно контролювати у пацієнтів з деменцією.

#### *Цереброваскулярні побічні реакції.*

Ризик цереброваскулярних побічних ефектів значно вищий у пацієнтів зі змішаною або судинною деменцією порівняно з деменцією Альцгеймера. Таким чином, пацієнтам з іншими типами деменції рисперидон застосовувати не рекомендується.

Рисперидон слід застосовувати тільки протягом короткого терміну при безперервній агресії у пацієнтів із помірною та тяжкою деменцією Альцгеймера у додаток до нефармакологічного лікування, яке було обмеженим або неефективним та коли присутній потенційний ризик заподіяння шкоди собі або іншим.

Пацієнтів слід регулярно оглядати у лікаря для оцінки необхідності продовження лікування.

У пацієнтів з деменцією, яких лікували рисперидоном, спостерігався вищий рівень

цереброваскулярних побічних ефектів (інсульту та транзиторні ішемічні атаки) з летальним наслідком порівняно з тими, хто отримував плацебо (3,3 % та 1,2 % відповідно, середній вік – 85 років; віковий проміжок - 73-97 років).

Слід ретельно зважити всі ризики та переваги призначення рисперидону пацієнтам літнього віку з деменцією, особливо ризик інсульту. З особливою обережністю слід призначати рисперидон пацієнтам з деменцією, у яких наявна артеріальна гіпертензія, захворювання серцево-судинної системи, та пацієнтам із судинною деменцією. Слід проінструктувати пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, негайно повідомляти про ознаки можливих серцево-судинних нападів, 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.

#### Діти.

Перед призначенням рисперидону дітям слід ретельно зважити співвідношення «ризик-користь». Необхідно регулярно ретельно оцінювати потребу у продовженні лікування. Показання «симптоматичне лікування розладів соціальної поведінки, що спричиняють опозиційні розлади та/або інші розлади соціальної поведінки» та «аутичні розлади» досліджували лише у дітей віком від 5 років. Тому не слід призначати рисперидон дітям з такими показаннями віком до 5 років.

Немає досвіду застосування рисперидону дітям віком до 15 років для лікування шизофренії та дітям віком від 10 років лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах.

Рисперидон не впливає на ріст та розвиток дітей. Але необхідно проводити регулярний клінічний моніторинг ендокринної системи, включаючи вимірювання росту та маси тіла, контроль статевого розвитку, потенційних пролактинзалежних ефектів, дослідження екстрапірамідних симптомів та інших рухових розладів.

#### Сонливість.

Сонливість часто спостерігалася у дітей з аутизмом. Більшість випадків були від легкого до помірного ступеня тяжкості. Переважно сонливість спостерігалася на початку лікування, з найбільшою частотою протягом перших двох тижнів лікування, та самостійно минала, середня тривалість становила 16 днів. Пацієнтам із сонливістю можна розглянути можливість зміни режиму дозування.

#### Ортостатична гіпотензія.

Через  $\alpha_1$ -літичну активність рисперидону, особливо на початку лікування, може спостерігатися ортостатична гіпотензія.

Клінічно значуща гіпотензія спостерігалась при одночасному застосуванні рисперидону та антигіпертензивних засобів. Рисперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими кардіоваскулярними захворюваннями (такими як серцева недостатність, інфаркт міокарда, порушення провідності, дегідратація, гіповолемія або цереброваскулярні захворювання). У цих випадках дозу слід титрувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід розглянути можливість зменшення дози при виникненні гіпотензії.

#### Подовження інтервалу QT.

У постмаркетинговому періоді дуже рідко спостерігалися випадки подовження інтервалу QT. Слід з обережністю застосовувати рисперидон, як і інші антипсихотичні засоби, пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, порушеннями електролітного обміну (гіпокаліємія, гіпомагніємія) або подовженням інтервалу QT у сімейному анамнезі. Також слід бути обережними при одночасному застосуванні з препаратами, що подовжують інтервал QT.

#### Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

При застосуванні антипсихотичних засобів, включаючи рисперидон, спостерігалися випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. У постмаркетинговому періоді агранулоцитоз спостерігався дуже рідко (<1/10000 пацієнтів).

За пацієнтами зі значущим зменшенням кількості білих кров'яних тілець в анамнезі або з медикамент-індукованою лейкопенією/нейтропенією слід ретельно спостерігати протягом перших декількох місяців лікування та припинити застосування рисперидону, як тільки з'являться ознаки значного зменшення кількості лейкоцитів та немає інших причин для виникнення цього явища.

За пацієнтами із клінічно значущою нейтропенією слід спостерігати стосовно виникнення гарячки та інших ознак інфекції та лікувати відповідним чином при виявленні симптомів. Пацієнтам із тяжкою нейтропенією (<1x10<sup>9</sup>/л) лікування рисперидоном слід припинити та слідкувати за кількістю лейкоцитів до відновлення.

#### Венозна тромбоемболія.

Описані випадки венозної тромбоемболії при застосуванні антипсихотичних лікарських препаратів. 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 рисперидоном та провести відповідні превентивні заходи.

#### Пізня дискінезія/екстрапірамідні симптоми.

При застосуванні препаратів із властивостями антагоністів дофамінових рецепторів відзначалося виникнення пізньої дискінезії, що характеризується мимовільними ритмічними рухами (переважно язика та/або обличчя). Є повідомлення про те, що виникнення екстрапірамідних симптомів є фактором ризику розвитку пізньої дискінезії. Якщо виникають ознаки та симптоми пізньої дискінезії, слід розглянути питання щодо відміни всіх антипсихотичних препаратів.

#### Хвороба Паркінсона та деменція з тільцями Леві.

Лікарям слід зважувати небезпеку або користь при призначенні антипсихотичних засобів, у тому числі рисперидону, пацієнтам із хворобою Паркінсона або деменцією з тільцями Леві. Застосування рисперидону може погіршити перебіг хвороби Паркінсона. Пацієнти з одним із вище зазначених захворювань можуть мати підвищений ризик нейролептичного злякисного 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).

#### Злякисний нейролептичний синдром.

При застосуванні класичних нейролептичних лікарських засобів відзначаються випадки



виникнення нейролептичного злякисного синдрому, що характеризується гіпертермією, ригідністю м'язів, нестабільністю вегетативних функцій, порушенням свідомості та підвищенням рівня КФК. Додаткові ознаки включають міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостре порушення функції нирок. У разі розвитку нейролептичного синдрому необхідно відмінити всі антипсихотичні препарати, включаючи рисперидон.

#### Гіперглікемія та цукровий діабет.

Повідомлялося про гіперглікемію, цукровий діабет або загострення існуючого діабету під час лікування рисперидоном. Оцінка зв'язку між застосуванням атипсових антипсихотиків та відхиленнями рівня глюкози ускладнена через підвищений ризик виникнення цукрового діабету у хворих на шизофренію та підвищення частоти захворюваності на цукровий діабет серед населення взагалі. Таким чином, зв'язок між застосуванням атипсових антипсихотичних препаратів та побічними реакціями, пов'язаними з гіперглікемією, до кінця незрозумілий. Хоча епідеміологічні дослідження вказують на підвищений ризик побічних реакцій, пов'язаних з гіперглікемією, у пацієнтів, які лікуються атипсовими нейролептиками. Кожного пацієнта, який застосовує атипсові антипсихотичні препарати, слід перевіряти на наявність симптомів гіперглікемії та цукрового діабету.

#### Збільшення маси тіла.

У пацієнтів, які застосовують рисперидон, існує ризик підвищення маси тіла. Рекомендований контроль маси тіла.

#### Пріапізм.

Існує можливість виникнення пріапізму під час лікування рисперидоном унаслідок його  $\alpha$ -адренергічної блокуючої дії.

#### Регуляція температури тіла.

Антипсихотичні засоби можуть порушувати здатність тіла до зниження основної температури тіла. Рекомендується відповідний догляд за пацієнтами, яким призначено рисперидон, якщо вони будуть підпадати під вплив умов, які можуть спричинити підвищення основної температури тіла, а саме: інтенсивні фізичні тренування, вплив високих температур зовнішнього середовища, супровідна терапія препаратами з антихолінергічною активністю або вплив зневоднення.

#### Протиблювальний ефект.

У рисперидону відзначався протиблювальний ефект. Ця властивість може маскувати симптоми передозування деяких ліків або таких станів як обструкція кишечника, синдром Рея та пухлини мозку.

#### Судоми.

Слід з обережністю застосовувати рисперидон пацієнтам із нападами судом або з іншими станами в анамнезі, які потенційно знижують судомний поріг.

#### Інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ICAP).

Під час операцій з видалення катаракти спостерігався інтраопераційний синдром атонічної райдужки у пацієнтів, які лікувалися антагоністами  $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів, у т. ч.

рисперидоном.

ІСАР може підвищувати ризик ускладнень операції на оці протягом та після хірургічного втручання. Слід повідомити хірурга-офтальмолога про застосування антипсихотичних лікарських засобів в минулому або у період проведення операції. Потенційні переваги припинення терапії препаратами з  $\alpha$ 1-блокувальною дією перед операцією не встановлені, слід зважити ризик відміни лікування антипсихотичними засобами.

#### Порушення функції печінки та нирок.

У пацієнтів з порушенням функції нирок антипсихотична фракція виводиться повільніше, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки збільшена концентрація у плазмі вільної фракції рисперидону.

#### Гіперпролактинемія.

Рекомендується з обережністю призначати рисперидон пацієнтам із раком молочної залози в анамнезі. Рисперидон потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам з існуючою гіперпролактинемією та пролактинозалежними пухлинами, наприклад пролактиномою гіпофіза, або імовірними пролактинозалежними пухлинами, такими як епітеліальні пухлини молочної залози.

*Хворим із підвищеною чутливістю до лактози* необхідно враховувати вміст лактози (145 мг у кожній таблетці, що містить 2 мг рисперидону; 290 мг у кожній таблетці, що містить 4 мг рисперидону). Пацієнтам із рідкісною вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом *Lapp*-лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не можна призначати цей препарат.

Пацієнтам з гіперчутливістю до азобарвників (жовтий захід FCF (E 110)) препарат Риспаксол<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід застосовувати з обережністю через можливість алергічних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

*Вагітність.* Контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили.

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 включали ажитацію, незвично підвищений або знижений м'язовий тонус, тремор, сонливість, розлади дихання або проблеми з годуванням. Ці ускладнення можуть бути різної тяжкості. У деяких випадках вони самі зникали через певний проміжок часу, у деяких – потребувався моніторинг стану немовлят у відділенні інтенсивної терапії або тривала госпіталізація. Тому за новонародженими рекомендується ретельне спостереження.

Риспаксол<sup>®</sup> не рекомендується застосовувати у період вагітності, окрім випадків життєвої необхідності. Якщо необхідно припинити лікування Риспаксом<sup>®</sup> у період вагітності, не слід робити це раптово.

*Годування груддю.* Рисперидон та 9-гідроксирисперидон проникають у грудне молоко. При необхідності застосування рисперидону слід припинити годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Рисперидон може мати невеликий або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом через потенційний вплив на нервову систему та органи зору (див. розділ «Побічні реакції»). У процесі лікування рекомендується утримуватись від керування автотранспортом і роботи з механізмами, поки не буде відома чутливість пацієнтів до препарату.

## **Спосіб застосування та дози.**

### Звичайна доза

Риспаксол® можна застосовувати 1 або 2 рази на добу. Дози більше 8 мг слід розділяти на два прийоми (вранці та ввечері).

### Шизофренія

#### *Дорослі (віком до 65 років)*

Риспаксол® можна призначати 1 або 2 рази на добу.

Розпочинати прийом слід з 2 мг на добу, на другий день дозу можна збільшити до 4 мг. Після цього дозу можна підтримувати без змін або, у разі необхідності, індивідуально коригувати. Для більшості пацієнтів рекомендована доза становить 4-6 мг на добу. Деяким пацієнтам може бути показано поступове підвищення дози або знижена початкова доза.

Максимальна добова доза препарату становить 10 мг.

Дози вище 10 мг на добу не виявили більш високої ефективності порівняно з меншими дозами, але вони можуть спричиняти появу екстрапірамідних симптомів. Оскільки безпека доз, що перевищують 16 мг на добу, не вивчалась, дози вище цього рівня застосовувати не можна.

#### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).*

Рекомендована початкова доза – по 0,5 мг 2 рази на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити до 1-2 мг 2 рази на добу шляхом підвищення на 0,5 мг 2 рази на добу. У разі необхідності додаткової седатії можна одночасно застосовувати бензодіазепін.

### Маніакальні епізоди при біполярних розладах (дорослі та діти віком від 10 років).

Рекомендована початкова доза 2 мг 1 раз на добу, ввечері. Дозу можна індивідуально збільшити додаванням 1 мг/добу не частіше, ніж через кожні 24 години. Рекомендований діапазон доз – від 2 до 6 мг на добу.

Як і при інших видах симптоматичного лікування, при довготривалому застосуванні рисперидону необхідно періодично переглядати дози та коригувати їх протягом усієї терапії. Немає даних щодо ефективності рисперидону при лікуванні гострої біполярної манії тривалістю понад 12 тижнів. Якщо рисперидон застосовувати у комбінації з нормотиміками, терапію можна припинити раніше, оскільки початок ефекту від лікування можна очікувати у перші тижні терапії. Навіть після появи першої відповіді на лікування слід враховувати можливість

повторного виникнення симптомів депресії через особливості перебігу хвороби та побічні реакції лікарських засобів, що застосовували для лікування, у тому числі рисперидон.

#### Короткочасна терапія вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією.

Рекомендована початкова доза – 0,25 мг два 2 на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити шляхом підвищення дози 0,25 мг 2 рази на добу не частіше, ніж через день. Для більшості пацієнтів оптимальною дозою є 0,5 мг 2 рази на добу. Однак для деяких пацієнтів ефективну дозу можна збільшити до 1 мг двічі на добу. Після досягнення оптимальної дози можна розглянути можливість прийому добової дози 1 раз на добу.

Відміна лікування рисперидоном повинна відбутися не пізніше, ніж через 3 місяці від початку терапії, терапію можна поновити лише у разі, якщо поведінкові розлади з'являються знову.

#### Симптоматичне лікування розладів соціальної або агресивної поведінки.

##### *Пацієнти з масою тіла >50 кг*

Рекомендована початкова доза становить 0,5 мг 1 раз на добу. У разі необхідності дозу слід коригувати шляхом додавання 0,5 мг 1 раз на добу не частіше, ніж через день. Оптимальна доза для більшості пацієнтів – 1 мг 1 раз на добу. Однак для деяких пацієнтів для досягнення позитивного ефекту достатньо не більше 0,5 мг один раз на добу, тоді як інші можуть потребувати 1,5 мг 1 раз на добу.

##### *Пацієнти (діти віком від 5 років та дорослі) з масою тіла < 50 кг*

Рекомендована початкова доза – 0,25 мг 1 раз на добу. У разі необхідності дозу можна коригувати шляхом додавання 0,25 мг 1 раз на добу не частіше, ніж через день. Оптимальна доза для більшості пацієнтів – 0,5 мг 1 раз на добу. Однак для деяких пацієнтів достатньо не більше 0,25 мг 1 раз на добу для досягнення позитивного ефекту, тоді як інші можуть потребувати 0,75 мг 1 раз на добу.

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

#### Аутизм (діти віком від 5 років).

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від стану пацієнта та клінічної відповіді.

##### *Пацієнти з масою тіла < 50 кг*

Рекомендована початкова доза становить 0,25 мг 1 раз на добу. З 4-го дня дозу можна збільшити на 0,25 мг. Слід підтримувати дозу 0,5 мг та на 14-й день провести оцінку клінічної відповіді. Збільшення дози на 0,25 мг з інтервалом у 2 тижні можна розглядати лише для пацієнтів з недостатньою клінічною відповіддю.

##### *Пацієнти з масою тіла ≥ 50 кг*

Рекомендована початкова доза – 0,5 мг 1 раз на добу. З 4-го дня дозу можна збільшити на 0,5 мг. Слід підтримувати дозу 1 мг та на 14-й день провести оцінку клінічної відповіді. Збільшення дози на 0,5 мг з інтервалом у 2 тижні можна розглядати лише для пацієнтів з недостатньою клінічною відповіддю.

Дози рисперидону для дітей з аутизмом (добова доза, мг/добу)

| Маса тіла    | Початкова доза (дні 1-3) | Рекомендована підтримуюча доза (дні 4-14) | Збільшення дози (у разі необхідності) | Діапазон доз                                      |
|--------------|--------------------------|---|---------------------------------------|---|
| < 50 кг      | 0,25 мг                  | 0,5 мг                                    | 0,25 мг з інтервалом $\geq$ 2 тижні   | < 20 кг: 0,5-1,25 мг<br>$\geq$ 20 кг: 0,5-2,5 мг* |
| $\geq$ 50 кг | 0,5 мг                   | 1 мг                                      | 0,5 мг з інтервалом $\geq$ 2 тижні    | 1-2,5 мг*   |

\* Пацієнти з масою тіла більше 45 кг можуть потребувати більших доз; максимальна доза, яку застосовували під час клінічних досліджень, становила 3,5 мг/добу.

Рисперидон можна застосовувати 1 або 2 рази на добу.

Пацієнтам, у яких виникає сонливість після прийому препарату, краще застосовувати добову дозу рисперидону перед сном. Під час клінічних досліджень приблизно дві третини дітей з аутизмом скаржилися на слабкість, що особливо відзначалося протягом початкової фази лікування.

Як тільки досягнута адекватна клінічна відповідь, слід розглянути можливість поступового зменшення дози задля досягнення оптимального відношення клінічної ефективності та безпеки.

Інформації, отриманої протягом контрольованих клінічних досліджень, недостатньо для визначення рекомендованої тривалості лікування рисперидоном пацієнтів з аутизмом. Тому досвідчений спеціаліст повинен проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

При виникненні тяжких побічних реакцій (наприклад екстрапірамідних розладів, пізньої дискінезії або неконтрольованого збільшення маси тіла) слід зменшити дозу рисперидону або припинити лікування.

Для досягнення дози 0,25-1 мг рекомендується застосовувати рисперидон у іншій лікарській формі відповідної концентрації.

Пацієнти із захворюваннями печінки або нирок.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок рисперидон 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 повільним.

Рисперидон слід застосовувати з обережністю даній категорії пацієнтів.

Перехід з терапії іншими антипсихотичними засобами.

Якщо це клінічно виправдано, під час терапії препаратом рисперидоном рекомендується поступово припинити попередню терапію іншими препаратами. При цьому, якщо пацієнт переводиться з терапії антипсихотичними препаратами у формі «депо», лікування рисперидоном рекомендується розпочати замість наступної запланованої дози депо-препарату.

Періодично слід оцінювати необхідність продовження поточної терапії антипаркінсонічними препаратами.

*Діти.*

Рисперидон застосовують для лікування розладів соціальної поведінки або агресивної поведінки, а також аутичних розладів дітям віком від 5 років; для лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах дітям віком від 10 років.

-

### **Передозування.**

*Симптоми.*

Ознаками та симптомами спостережуваного передозування є відомі побічні реакції препарату, 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 препаратом рисперидоном у комбінації з пароксетином.

У випадку гострого передозування слід проаналізувати можливість взаємодії кількох препаратів.

*Лікування.*

Необхідно забезпечити та підтримувати вільну прохідність дихальних шляхів для забезпечення адекватної вентиляції та оксигенації. Слід розглянути можливість промивання шлунка (після інтубації, якщо пацієнт непритомний) та призначення активованого вугілля разом із проносним засобом не пізніше, ніж через 1 годину після прийому препарату. Показано серцево-судинне монітування, що включає безперервну реєстрацію ЕКГ для виявлення можливих аритмій.

Рисперидон не має специфічного антидоту. Таким чином, слід застосовувати відповідні підтримуючі заходи. Гіпотензію та судинний колапс слід лікувати такими заходами як внутрішньовенні вливання та/або симпатоматичні препарати. У разі розвитку гострих екстрапірамідних симптомів слід призначати антихолінергічні препарати. Необхідно продовжувати постійне медичне спостереження та моніторинг до повного зникнення ознак передозування.

### **Побічні реакції.**

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляється (частота  $\geq 10\%$ ), 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 постмаркетинговому періоді. Частота виникнення побічних реакцій: дуже

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

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

### Інфекції та інвазії

*Часто* – пневмонія, грип, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, 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, анемія, зменшення кількості лейкоцитів, тромбоцитопенія, зниження гематокриту, збільшення кількості еозинофілів.

*Рідко* – агранулоцитоз<sup>3</sup>.

### З боку імунної системи

*Нечасто* – гіперчутливість.

*Рідко* – анафілактична реакція<sup>3</sup>, алергічні реакції<sup>5</sup>.

### З боку ендокринної системи

*Часто* – гіперпролактинемія<sup>1</sup>.

*Рідко* – порушення секреції антидіуретичного гормону, присутність глюкози у сечі.

### З боку метаболізму та травлення

*Часто* – збільшення маси тіла, підвищення апетиту, зниження апетиту.

*Нечасто* – цукровий діабет<sup>2</sup>, анорексія, гіперглікемія, полідипсія, підвищення рівня холестерину, зменшення маси тіла.

*Рідко* – водна інтоксикація<sup>3</sup>, гіпоглікемія, гіперінсулінемія<sup>3</sup>, підвищення рівня тригліцеридів у крові.

*Дуже рідко* – діабетичний кетоацидоз.

### З боку психіки

*Дуже часто* – безсоння<sup>4</sup>.

*Часто* – розлади сну, ажитація, депресія, тривога.

*Нечасто* – сплутаність свідомості, манія, зниження лібідо, знервованість, нічні жахи.

*Рідко* - аноргазмія, притуплений афект.

### З боку нервової системи

*Дуже часто* - седація/сонливість, паркінсонізм<sup>4</sup>, головний біль.

*Часто* - акатизія<sup>4</sup>, запаморочення, тремор, дистонія<sup>4</sup>, дискінезія<sup>4</sup>.

*Нечасто* - пізня дискінезія, церебральна ішемія, відсутність реакції на подразники, втрата свідомості, пригнічений рівень свідомості, судоми<sup>4</sup>, синкопе, психомоторна гіперактивність, розлади рівноваги, порушення координації, постуральне запаморочення, порушення уваги, дизартрія, розлади смакових відчуттів, гіпестезія, парестезія

*Рідко* - злякисний нейролептичний синдром, діабетична кома, цереброваскулярні розлади, ритмічне похитування головою.

### З боку органів зору

*Часто* - розмитість зору, кон'юнктивіт.

*Нечасто* - сухість очей, збільшення сльозовиділення, світлобоязнь, почервоніння очей.

*Рідко* - глаукома, порушення руху очних яблук, ротаторний ністагм, утворення кірки на краю повіки, інтраопераційний синдром атонічної райдужки<sup>3</sup>.

### З боку органів слуху

*Нечасто* - біль у вухах, тиніт, вертиго.

### 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.

*Невідомо* - синдром постуральної ортостатичної тахікардії.

### З боку судинної системи

*Часто* - артеріальна гіпертензія.

*Нечасто* - гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи.

*Рідко* - легенева емболія, тромбоз вен.

### З боку дихальної системи

*Часто* - диспное, закладеність носа, фаринго-ларингеальний біль, кашель, епістаксис.

*Нечасто* - свистяче дихання, аспіраційна пневмонія, легеневий застій, погіршення прохідності



дихальних шляхів, розлади дихання, хрипи, дисфонія.

*Рідко* – синдром нічного апное, гіпервентиляція.

### З боку травної системи

*Часто* – блювання, діарея, запор, нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, відчуття дискомфорту у шлунку, зубний біль.

*Нечасто* – дисфагія, нетримання калу, фекалома, гастроентерит, здуття живота.

*Рідко* – панкреатит, хейліт, обструкція шлунково-кишкового тракту, набрякання язика.

*Дуже рідко* – непрохідність кишечника.

### З боку гепатобіліарної системи

*Нечасто* – підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази, підвищення рівня печінкових ферментів

*Рідко* – жовтяниця.

### З боку шкіри та підшкірної клітковини

*Часто* – висипання, еритема.

*Нечасто* – кропив'янка, пошкодження шкіри, захворювання шкіри, розлади шкіри, свербіж, акне, зміна кольору шкіри, алопеція, себорейний дерматит, сухість шкіри, гіперкератоз, екзема.

*Рідко* – лупа, медикаментозні висипання.

*Дуже рідко* – ангіоневротичний набряк.

### З боку кістково-м'язової системи

*Часто* – м'язові спазми, м'язово-скелетний біль, артралгія, біль у спині.

*Нечасто* – підвищення рівня креатинфосфокінази, м'язова слабкість, біль у шиї, набрякання суглобів, порушення постави, скутість суглобів.

*Рідко* – рабдоміоліз.

### З боку сечовидільної системи

*Часто* – нетримання сечі.

*Нечасто* – затримка сечі, дизурія, полакіурія.

### З боку репродуктивної системи та молочних залоз

*Нечасто* – еректильна дисфункція, аменорея, порушення ерекції, порушення еякуляції, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу<sup>4</sup>, вагінальні виділення, статева дисфункція, біль у молочних залозах.

*Невідомо* – пріапізм<sup>3</sup>, затримка менструації, нагрубання молочних залоз, збільшення молочних залоз, виділення з молочних залоз.

#### Вагітність, післяпологовий період та неонатальні стани

*Дуже рідко* – екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни препарату у новонароджених<sup>3</sup>.

#### Загальні розлади

*Часто* – набряк<sup>4</sup>, астенія, біль у грудній клітці, лихоманка, втома, біль..

*Нечасто* – набряк обличчя, порушення ходи, незвичні відчуття, спрага, дискомфорт у грудній клітці, озноб, підвищення температури тіла, гарячка, дискомфорт.

*Рідко* – гіпотермія, зниження температури тіла, синдром відміни препарату, відчуття холоду у кінцівках, ущільнення<sup>3</sup>.

#### Ушкодження та отруєння

*Часто* – падіння.

*Нечасто* – біль після хірургічних втручань.

<sup>1</sup>Гіперпролактинемія у деяких випадках може призводити до гінекомастії, розладів менструального циклу, аменореї, галактореї.

<sup>2</sup>Під час плацебо-контрольованих 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.

<sup>3</sup>Не відмічалось у клінічних дослідженнях із рисперидоном, однак було виявлено протягом постмаркетингового спостереження.

<sup>4</sup>Екстрапірамідні розлади включають: **паркінсонізм** (гіперсекреція слини, ригідність м'язів, паркінсонічна хода, 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 області 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.

<sup>5</sup>На барвник жовтий захід АСА (E110), який міститься у таблетках із дозуванням 2 мг.

## *Побічні реакції паліперидону*

Паліперидон – активний метаболіт 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 Рисполепту®.

## *Побічні реакції, властиві антипсихотичним лікарським засобам*

### *Подовження інтервалу QT*

Як і при застосуванні інших антипсихотиків, у постмаркетинговому періоді 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 %, показало статистично значущу різницю у частоті випадків збільшення маси тіла у групі пацієнтів, які приймали рисперидон (18 %) порівняно з такою у пацієнтів, які застосовували плацебо (9 %). У дорослих пацієнтів з гострою манією частота збільшення маси тіла на  $\geq 7$  % була співставною 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 маса тіла 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 повідомлялося з більшою, ніж у категорії дорослих пацієнтів, 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 наступні побічні реакції повідомлялося з частотою  $\geq 5$  % у пацієнтів літнього віку з деменцією та з щонайменше з удвічі вищою частотою, ніж в інших категорій дорослих пацієнтів: інфекції сечовивідних шляхів, периферичний набряк, летаргія та кашель.

### *Діти*

Усі 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  $\geq 5\%$  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 недостатньо вивчені.

*Термін придатності. 4 роки.*

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: 371 67083205 / 371 67083505

Ел.пошта: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

РИСПАКСОЛ®

(RISPAHOL)

*Состав:*

*действующее вещество:* рисперидон (*risperidone*);

1 таблетка содержит 2 мг или 4 мг рисперидона;

*вспомогательные вещества:* лактоза безводная, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая;

*оболочка:*

таблетки 2 мг – Опадрай Оранжевый ОУ-8729 (гипромелоза, макрогол 400, титана диоксид (E 171), желтый закат FCF (E 110), хинолиновый желтый (E 104)), макрогол 6000, воск карнаубский;

таблетки 4 мг – Опадрай АМБ Зеленый 80W21165 (железа оксид (E 172), индигокармин (E 132), лецитин сои, спирт поливиниловый, хинолиновый желтый (E 104), тальк, титана диоксид (E 171), ксантановая камедь), воск карнаубский.

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

*таблетки 2 мг*– круглые двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые оболочкой оранжевого цвета. На месте разлома белые;

*таблетки 4 мг*– круглые двояковыпуклые таблетки с риской (на четыре части) на одной стороне, покрытые оболочкой зеленого цвета. На месте разлома белые.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A X08.

*Фармакологические свойства.*

### *Фармакодинамика.*

Рisperидон – это селективный моноаминергический антагонист с уникальными свойствами. Он проявляет высокую аффинность к серотонинергическим 5-HT<sub>2</sub> и дофаминергическим D<sub>2</sub>-рецепторам. Risperидон связывается также с α<sub>1</sub>-адренорецепторами и, с меньшей аффинностью, с H<sub>1</sub>-гистаминергическими и α<sub>2</sub>-адренергическими рецепторами. Risperидон не проявляет аффинности к холинергическим рецепторам. Хотя risperидон является мощным D<sub>2</sub>-антагонистом, что связывают с его эффективностью в отношении продуктивной симптоматики шизофрении, он не оказывает значительного угнетения моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, по сравнению с классическими нейролептиками. Сбалансированный центральный антагонизм относительно серотонина и дофамина снижает склонность к экстрапирамидным побочным эффектам и расширяет терапевтическое влияние препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

### *Фармакокинетика.*

#### *Всасывание*

После перорального применения активный компонент препарата risperидон полностью абсорбируется и достигает пиковых концентраций в плазме крови в пределах от 1 до 2 часов. Абсолютная биодоступность при пероральном применении risperидона составляет 70 % (CV = 25 %). Пища не влияет на абсорбцию препарата, поэтому risperидон можно назначать независимо от приема пищи. Равновесная концентрация risperидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидроксиrisperидона достигается в течение 4-5 суток.

#### *Распределение*

Risperидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме risperидон связывается с альбумином и кислым α<sub>1</sub>-гликопротеином. Risperидон на 90 % связывается с белками плазмы, 9-гидроксиrisperидон – на 77 %.

#### *Метаболизм и выведение*

Risperидон метаболизируется цитохромом CYP2D6 до 9-гидроксиrisperидона, который обладает аналогичным фармакологическим действием. Risperидон и 9-гидроксиrisperидон образуют активную антипсихотическую фракцию. Цитохром CYP2D6 поддается генетическому полиморфизму. Под влиянием быстро действующих ферментов CYP2D6 risperидон быстро превращается в 9-гидроксиrisperидон, тогда как под влиянием медленно действующих ферментов risperидон метаболизируется гораздо медленнее. Хотя концентрации risperидона и 9-гидроксиrisperидона, образующиеся под влиянием быстро действующих ферментов ниже, чем под влиянием медленно действующих ферментов, фармакокинетика risperидона и 9-гидроксиrisperидона в комбинации (т. е. risperидона) после разовой и многократных доз у быстро и медленно действующих ферментов цитохрома CYP2D6 подобная.

Другим путем метаболизма risperидона является N-дезалкилирование. Risperидон в клинически значимых концентрациях значительно не подавляет метаболизм лекарственных средств, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450, включая CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Через неделю после применения препарата 70 % дозы выводится с мочой, 14 % – с фекалиями. Концентрация risperидона и 9-гидроксиrisperидона в моче равна 35-45 % принятой дозы. Оставшуюся часть составляют неактивные метаболиты. После перорального приема у больных с психозами период

полувыведения составляет примерно 3 часа. Период полувыведения 9-гидроксирисперидона и рисперидона достигает 24 часов.

### *Линейность*

Концентрации рисперидона в плазме крови пропорциональны дозе препарата (в пределах терапевтических доз).

### *Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушениями функции почек, печени*

У пациентов пожилого возраста при однократном приеме препарата уровень концентрации рисперидона в плазме крови в среднем на 43 % более высокий, на 38 % более длительный период полувыведения, клиренс рисперидона на 30 % у пациентов ниже, чем у пациентов до 65 лет. Высокая концентрация рисперидона в плазме крови и снижение клиренса рисперидона в среднем на 60 % наблюдались у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдались нормальные уровни концентрации рисперидона в плазме, но среднее значение свободной фракции рисперидона в плазме было увеличено на 35 %.

### *Дети*

Фармакокинетика рисперидона, 9-гидроксирисперидона у детей сходна с таковой у взрослых.

### *Пол, расовая принадлежность и курение*

Отсутствует существенное влияние пола, возраста или привычки курить на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.

Клинические характеристики.

### **Показания.**

- Лечение шизофрении и других психических расстройств, в том числе поддерживающая терапия, у пациентов, у которых наблюдался ответ на терапию, с целью предотвращения рецидива болезни.
- Лечение маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах (вспомогательная терапия в комбинации с нормотимиками как начальное лечение или как монотерапия на период продолжительностью до 12 недель).
- Кратковременное лечение выраженной агрессии или тяжелых психических симптомов у пациентов с деменцией при существовании угрозы причинения вреда себе или другим.
- Симптоматическое лечение дерзких оппозиционных расстройств или других расстройств социального поведения у детей, подростков и взрослых с умственным развитием ниже среднего или умственной отсталостью, имеют проявления деструктивного поведения (импульсивность, аутоагрессия).
- Симптоматическое лечение аутичных расстройств у детей с 5 лет, у которых симптомы варьируют от гиперактивности к раздражительности (включая агрессию, нанесения себе телесных повреждений, тревожность и патологические циклические действия).

### *Противопоказания.*

Гиперчувствительность к активному компоненту или к вспомогательному веществу в составе препарата.

Деменция и симптомы болезни Паркинсона (ригидность, брадикинезия и паркинсонические нарушения осанки).

Деменция и подозрение на деменцию с тельцами Леви (кроме симптомов деменции менее двух из следующих симптомов: паркинсонизм, визуальные галлюцинации, шаткость походки).

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Распад рисперидона до 9-гидроксирисперидона может подавляться фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами и некоторыми бета-блокаторами, которые связываются с CYP2D6. Такое подавление может привести к увеличению концентрации рисперидона и уменьшению активного метаболита 9-гидроксирисперидона в плазме крови. Амитриптилин не подавляет распад рисперидона до 9-гидроксирисперидона. Рисперидон – слабый ингибитор CYP2D6, поэтому не ожидается, что рисперидон будет существенно подавлять выведение лекарственных средств, которые метаболизируются этим ферментом.

Карбамазепин снижает концентрацию рисперидона и 9-гидроксирисперидона в плазме крови в 1,7-3,7 раза. В единичных случаях при одновременном применении карбамазепина и рисперидона наблюдались токсические сывороточные концентрации карбамазепина. Аналогичные эффекты (снижение концентрации в плазме активной антипсихотической фракции) могут наблюдаться при использовании других индукторов печеночных ферментов, таких как рифампицин, фенитоин и фенобарбитал, которые индуцируют печеночные ферменты CYP3A4 и P-гликопротеин.

Флуоксетин (20 мг/сут) и пароксетин (20 мг/сут) увеличивают концентрацию рисперидона в плазме в 2,5-2,8 и 3-9 раз соответственно. Флуоксетин не влияет на концентрацию 9-гидроксирисперидона в плазме. Пароксетин в среднем снижает концентрацию 9-гидроксирисперидона в плазме на 13 %. В общем концентрация рисперидона увеличивается на 50 % при одновременном применении флуоксетина и пароксетина. Если во время терапии рисперидоном назначается или прекращается лечения флуоксетином и пароксетином, врачу следует пересмотреть дозу рисперидона. Влияние отмены лечения флуоксетином и пароксетином на фармакокинетику рисперидона или 9-гидроксирисперидона не исследовалось.

Рисперидон следует с осторожностью применять в комбинации с другими веществами центрального действия, в том числе алкоголем, опиатами, антигистаминными средствами и бензодиазепинами, вследствие повышенного риска седации.

Рисперидон может проявлять антагонистические эффекты к леводопе и другим антагонистам допамина. Если такая комбинация считается необходимой, особенно в терминальной стадии болезни Паркинсона, следует прописывать низкие эффективные дозы.

Циметидин в дозе 400 мг дважды в сутки и ранитидин 150 мг дважды в сутки увеличивали AUC



рисперидона и 9-гидроксирисперидона на 8 % и 20 % соответственно, эффект не имеет клинического значения. Влияние отмены лечения флуоксетином и пароксетином на фармакокинетику рисперидона или 9-гидроксирисперидона не исследовали.

Эритромицин (ингибитор CYP3A4) не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

При одновременном применении рисперидона и антигипертензивных лекарственных средств наблюдались случаи клинически значимой артериальной гипотензии.

Как и с другими антипсихотиками, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT, например с антиаритмическими препаратами класса Ia (хинидином, прокаинамидом), антиаритмическими препаратами класса III (амиодароном, соталолом), трициклическими антидепрессантами (амитриптилином), тетрациклическими антидепрессантами (мапролитином), некоторыми антигистаминными препаратами, другими антипсихотиками, некоторыми противомаларийными (хинином, мефлохином), и с препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагниемия), брадикардию, или средствами, которые подавляют печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень является неполным.

Ингибиторы холинэстеразы, галантамин и донезепил не проявляют клинически значимых эффектов на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Совместимость рисперидона с литием не исследовалась. При одновременном применении нейрорептиков и лития наблюдались случаи энцефалопатии, экстрапирамидных расстройств и злокачественного нейрорептического синдрома. Во время клинических исследований более часто сообщалось о случаях экстрапирамидных расстройств и гиперкинезии при применении лития с нейрорептиками, чем отдельно лития.

Рисперидон в дозе 3 мг два раза в сутки значительно не влияет на фармакокинетические показатели лития.

Применение психостимуляторов (например, метилфенидата) в комбинации с рисперидоном детям и подросткам не изменяет фармакокинетику и эффективность рисперидона.

Верапамил, ингибитор CYP3A4 и P-гликопротеина, повышает концентрацию рисперидона в плазме крови. Галантамин и донезепил не проявляют клинически значимых эффектов на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Фенотиазины, трициклические антидепрессанты и некоторые  $\beta$ -адренорецепторы могут повышать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не концентрацию антипсихотической фракции.

Одновременное пероральное применение рисперидона с палиперидоном не рекомендуется, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона и их комбинация может привести к дополнительному действию активной антипсихотической фракции.

При одновременном применении нейрорептиков и лития наблюдались случаи экстрапирамидных расстройств, злокачественного нейрорептического синдрома и гиперкинезии.

Рисперидон не оказывает клинически значимых эффектов на фармакокинетику вальпроата, дигоксина или топирамата. Топирамат значительно снижает биодоступность рисперидона, при

этом значительно снижает биодоступность активной антипсихотической фракции.

При одновременном применении рисперидона и клоназепама, габапентина, ламотриджина, метилфенидата взаимодействие между ними маловероятно.

Рисперидон следует с осторожностью применять в комбинации с другими веществами, которые оказывают воздействие на центральную нервную систему, в том числе с алкоголем, опиатами, антигистаминными средствами и бензодиазепинами, из-за повышенного риска седации.

Информацию о повышенной летальности при одновременном применении с фуросемидом пациентам пожилого возраста с деменцией см. в разделе «Особенности применения».

Одновременное применение рисперидона с палиперидоном не рекомендуется, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, и их комбинация может привести к дополнительному воздействию активной антипсихотической фракции.

### *Особенности применения.*

#### Пациенты пожилого возраста с деменцией.

##### *Повышенный уровень смертности.*

Среди пациентов пожилого возраста с деменцией, лечившихся атипичными антипсихотическими препаратами, в том числе рисперидоном, наблюдался повышенный уровень летальности по сравнению с пациентами из группы плацебо (4 % и 3,1 % соответственно). Средний возраст умерших пациентов составлял 86 лет (диапазон – 67-100 лет). Причина повышенного риска летальности неизвестна. Специфический профиль факторов риска смертности в группе пациентов, принимавших рисперидон, не определен. Причины смерти были типичными для этой возрастной группы (от 65 лет) и включали: сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, опухоли, инфекции (например, пневмония) и диабет.

##### *Одновременное применение с фуросемидом.*

У пациентов пожилого возраста с деменцией повышенный уровень летальности наблюдался при одновременном применении фуросемида с рисперидоном (7,3 %, средний возраст – 89 лет, диапазон – 75-97 лет) по сравнению с пациентами, которые лечились только рисперидоном (3,1 %, средний возраст – 84 года, диапазон – 70-96 лет) или только фуросемидом (4,1 %, средний возраст – 80 лет, диапазон – 67-90 лет). Одновременное применение рисперидона с другими диуретиками (в основном тиазидными диуретиками, которые применялись в низкой дозе) не было ассоциировано с подобными результатами.

Не установлено патофизиологических механизмов для объяснения этого факта. Однако следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата в таких случаях, а также нужно провести оценку рисков и пользы этой комбинации или одновременного применения с другими потенциальными диуретиками, прежде чем назначать препарат. Не выявлено повышения показателя летальности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики вместе с рисперидоном. Независимо от лечения дегидратация была общим фактором риска летальности, и ее следует тщательно контролировать у пациентов с деменцией.

### *Цереброваскулярные побочные реакции.*

Риск цереброваскулярных побочных эффектов значительно выше у пациентов со смешанной или сосудистой деменцией по сравнению с деменцией Альцгеймера. Таким образом, пациентам с другими типами деменции rispеридон применять не рекомендуется.

Рисперидон следует использовать только в течение короткого срока при непрерывной агрессии у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией Альцгеймера в дополнение к нефармакологическому лечению, которое было ограниченным или неэффективным и когда присутствует потенциальный риск причинения вреда себе или другим.

Пациентов следует регулярно осматривать у врача для оценки необходимости продолжения лечения.

У пациентов с деменцией, которых лечили rispеридоном, наблюдался более высокий уровень цереброваскулярных побочных эффектов (инсульты и транзиторные ишемические атаки) с летальным исходом по сравнению с теми, кто получал плацебо (3,3 % и 1,2 % соответственно, средний возраст – 85 лет; возрастной промежуток – 73-97 лет).

Следует тщательно взвесить все риски и преимущества назначения rispеридона пациентам пожилого возраста с деменцией, особенно риск инсульта. С особой осторожностью следует назначать rispеридон пациентам с деменцией, у которых имеется артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, и пациентам с сосудистой деменцией. Следует проинструктировать пациентов и лиц, ухаживающих за ними, немедленно сообщать о признаках возможных сердечно-сосудистых приступов, таких как внезапная слабость, онемение лица, рук или ног, а также расстройства речи и зрения. Следует безотлагательно рассмотреть все возможные варианты лечения, включая прерывания терапии rispеридоном.

### Дети.

Перед назначением rispеридона детям следует тщательно взвесить соотношение «риск-польза». Необходимо регулярно тщательно оценивать потребность в продолжении лечения. Показания «симптоматическое лечение расстройств социального поведения, вызывающее оппозиционные расстройства и/или другие расстройства социального поведения» и «аутичные расстройства» исследовались только у детей с 5 лет. Поэтому не следует назначать rispеридон детям с такими показаниями до 5 лет.

Нет опыта применения rispеридона детям до 15 лет для лечения шизофрении и детям с 10 лет для лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах.

Рисперидон не влияет на рост и развитие детей. Однако необходимо проводить регулярный клинический мониторинг эндокринной системы, включая измерение роста и массы тела, контроль полового развития, потенциальных пролактинзависимых эффектов, исследования экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств.

### *Сонливость.*

Сонливость часто наблюдалась у детей с аутизмом. Большинство случаев были легкой и средней степени тяжести. Преимущественно сонливость наблюдалась в начале лечения, с наибольшей частотой в течение первых двух недель лечения, и самостоятельно проходила, средняя продолжительность составила 16 дней. Пациентам с сонливостью можно рассмотреть возможность изменения режима дозирования.

### Ортостатическая гипотензия.

Из-за  $\alpha_1$ -литической активности рисперидона, особенно в начале лечения, может наблюдаться ортостатическая гипотензия.

Клинически значимая гипотензия наблюдалась при одновременном применении рисперидона и антигипертензивных средств. Рисперидон следует с осторожностью применять пациентам с известными кардиоваскулярными заболеваниями (такими как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушение проводимости, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярные заболевания). В этих случаях дозу следует титровать (см. раздел «Способ применения и дозы»). Следует рассмотреть возможность снижения дозы при возникновении гипотензии.

### Удлинение интервала QT.

В постмаркетинговом периоде очень редко наблюдались случаи удлинения интервала QT. Следует с осторожностью применять рисперидон, как и другие антипсихотические средства, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями электролитного обмена (гипокалиемия, гипомagneмиемия) или удлинением интервала QT в семейном анамнезе. Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, которые удлиняют интервал QT.

### Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

При применении антипсихотических средств, включая рисперидон, наблюдались случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. В постмаркетинговый период агранулоцитоз наблюдался очень редко ( $< 1/10000$  пациентов). Пациентов со значимым уменьшением количества белых кровяных телец в анамнезе или с медикамент-индуцированной лейкопенией/нейтропенией следует тщательно наблюдать в течение первых нескольких месяцев лечения и прекратить применение рисперидона, как только появятся признаки значительного снижения количества лейкоцитов и нет других причин для возникновения этого явления. Пациентов с клинически значимой нейтропенией следует наблюдать относительно возникновения лихорадки и других признаков инфекции и лечить соответствующим образом при обнаружении симптомов. Пациентам с тяжелой нейтропенией ( $< 1 \times 10^9/\text{л}$ ) лечение рисперидоном следует прекратить и следить за количеством лейкоцитов до восстановления.

### Венозная тромбоземболия.

Описаны случаи венозной тромбоземболии при применении антипсихотических лекарственных препаратов. Поскольку пациенты, которые лечатся антипсихотическими лекарственными средствами, часто имеют приобретенные факторы риска возникновения венозной тромбоземболии, все возможные факторы развития тромбоземболии необходимо идентифицировать до и во время лечения рисперидоном и провести соответствующие превентивные меры.

### Поздняя дискинезия/экстрапирамидные симптомы.

При применении препаратов со свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов отмечалось возникновение поздней дискинезии, характеризующейся произвольными ритмическими движениями (преимущественно языка и/или лица). Есть сообщения о том, что возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. Если возникают признаки и симптомы поздней дискинезии, следует рассмотреть вопрос об отмене

всех антипсихотических препаратов.

### Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви.

Врачи должны взвешивать опасность или пользу при назначении антипсихотических средств, в том числе рисперидона, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви. Применение рисперидона может ухудшить течение болезни Паркинсона. Пациенты с любым из указанных выше заболеваний могут иметь повышенный риск нейролептического злокачественного синдрома, а также повышенную чувствительность к антипсихотическим препаратам (например, спутанность сознания, притупление болевой чувствительности и неустойчивость осанки с частыми падениями в дополнение к экстрапирамидным симптомам).

### Злокачественный нейролептический синдром.

При применении классических нейролептических лекарственных средств отмечаются случаи возникновения нейролептического злокачественного синдрома, характеризующегося гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью вегетативных функций, нарушением сознания и повышением уровня КФК. Дополнительные признаки включают миоглобинурию (рабдомиолиз) и острое нарушение функции почек. В случае развития нейролептического синдрома необходимо отменить все антипсихотические препараты, включая рисперидон.

### Гипергликемия и сахарный диабет.

Сообщалось о гипергликемии, сахарном диабете или обострении существующего диабета во время лечения риспаксолом. Оценка связи между применением атипичных антипсихотиков и отклонениями уровня глюкозы затруднена из-за повышенного риска возникновения сахарного диабета у больных шизофренией и повышения частоты заболеваемости сахарным диабетом среди населения вообще. Таким образом, связь между применением атипичных антипсихотических препаратов и побочными реакциями, связанными с гипергликемией, до конца не ясна. Хотя эпидемиологические исследования указывают на повышенный риск побочных реакций, связанных с гипергликемией, у пациентов, получающих атипичные нейролептики. Каждого пациента, который применяет атипичные антипсихотические препараты, следует проверять на наличие симптомов гипергликемии и сахарного диабета.

### Увеличение массы тела.

У пациентов, применяющих рисперидон, существует риск повышения массы тела. Рекомендуется контроль массы тела.

### Приапизм.

Существует возможность возникновения приапизма при лечении рисперидоном вследствие его  $\alpha$ -адренергического блокирующего действия.

### Регуляция температуры тела.

Антипсихотические средства могут нарушать способность тела к снижению основной температуры тела. Рекомендуется соответствующий уход за пациентами, которым назначен рисперидон, если они будут подвергаться воздействию условий, которые могут вызывать повышение основной температуры тела, а именно: интенсивные физические тренировки, воздействие высоких температур внешней среды, сопроводительная терапия препаратами с антихолинергической активностью или влияние обезвоживания.

### Противорвотный эффект.

У рисперидона отмечался противорвотный эффект. Это свойство может маскировать симптомы передозировки некоторых лекарств или таких состояний как обструкция кишечника, синдром Рея и опухоли мозга.

### Судороги.

Следует с осторожностью применять рисперидон пациентам с приступами судорог или иными состояниями в анамнезе, которые потенциально снижают судорожный порог.

### Интраоперационный синдром атонической радужки (ИСАР).

Во время операций по удалению катаракты наблюдался интраоперационный синдром атонической радужки у пациентов, лечившихся антагонистами  $\alpha_1$ -адренорецепторов, в т. ч. рисперидоном.

ИСАР может повышать риск осложнений операции на глазу в течение и после хирургического вмешательства. Следует сообщить хирургу-офтальмологу о применении антипсихотических лекарственных средств в прошлом или в период проведения операции. Потенциальные преимущества прекращения терапии препаратами с  $\alpha_1$ -блокирующей активностью перед операцией не установлены, следует взвесить риск отмены лечения антипсихотическими средствами.

### Нарушение функции печени и почек.

У пациентов с нарушением функции почек антипсихотическая фракция выводится медленнее, чем у взрослых с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции печени увеличена концентрация в плазме свободной фракции рисперидона.

### Гиперпролактинемия.

Рекомендуется с осторожностью назначать рисперидон пациентам с раком молочной железы в анамнезе. Рисперидон нужно с осторожностью применять пациентам с гиперпролактинемией и пролактинозалежными опухолями, например пролактиномой гипофиза, или вероятными пролактинозалежными опухолями, такими как эпителиальные опухоли молочной железы.

*Больным с повышенной чувствительностью к лактозе следует учитывать содержание лактозы (145 мг в каждой таблетке, содержащей 2 мг рисперидона; 290 мг в каждой таблетке, содержащей 4 мг рисперидона). Пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp*-лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы нельзя назначать данный препарат.*

Пациентам с гиперчувствительностью к азокрасителям (желтый закат FCF (E 110)) препарат Риспаксол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует применять с осторожностью из-за возможности аллергических реакций.

### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность.* Контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводили. У новорожденных, чьи матери применяли антипсихотические средства (в том

числе рисперидон) в течение последнего триместра беременности, существует риск возникновения обратимых экстрапирамидных симптомов и/или синдрома отмены препарата. Эти симптомы включали агитации, непривычно повышенный или сниженный мышечный тонус, тремор, сонливость, расстройства дыхания или проблемы с кормлением. Эти осложнения могут быть различной тяжести. В некоторых случаях они сами исчезали через определенный промежуток времени, в некоторых – требовался мониторинг состояния младенцев в отделении интенсивной терапии или длительная госпитализация. Поэтому за новорожденными рекомендуется тщательное наблюдение.

Риспаксол® не рекомендуется применять в период беременности, кроме случаев жизненной необходимости. Если необходимо прекратить лечение Риспаксом® в период беременности, не следует делать это внезапно.

*Кормление грудью.* Рисперидон и 9-гидроксирисперидон проникают в грудное молоко. При необходимости применения рисперидона следует прекратить кормление грудью.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Рисперидон может иметь небольшое или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом вследствие потенциального воздействия на нервную систему и органы зрения (см. раздел «Побочные реакции»). В процессе лечения рекомендуется воздерживаться от управления автотранспортом или работы с механизмами, пока не станет известна чувствительность пациентов к препарату.

*Способ применения и дозы.*

#### Обычная доза

Риспаксол® можно применять 1 или 2 раза в сутки. Дозы более 8 мг следует разделять на два приема (утром и вечером).

#### Шизофрения

*Взрослые (до 65 лет)*

Риспаксол® можно назначать 1 или 2 раза в сутки.

Начинать прием следует с 2 мг в сутки, на второй день дозу можно увеличить до 4 мг. После этого дозу можно поддерживать без изменений или, при необходимости, индивидуально корректировать. Для большинства пациентов рекомендуемая доза составляет 4-6 мг в сутки. Некоторым пациентам может быть показано постепенное повышение дозы или снижена начальная доза.

Максимальная суточная доза препарата составляет 10 мг.

Дозы выше 10 мг в сутки не показали более высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами, но они могут вызвать появление экстрапирамидных симптомов. Поскольку безопасность доз выше 16 мг в сутки не изучалась, дозы выше этого уровня применять нельзя.

*Пациенты пожилого возраста (с 65 лет).*

Рекомендуемая начальная доза– 0,5 мг 2 раза в сутки. В случае необходимости дозу можно увеличить до 1-2 мг 2 раза в сутки путем повышения на 0,5 мг 2 раза в сутки. В случае необходимости дополнительной седации можно одновременно применять бензодиазепин.

Маниакальные эпизоды при биполярных расстройствах (взрослые и дети с 10 лет).

Рекомендуемая начальная доза 2 мг 1 раз в сутки, вечером. Дозу можно индивидуально увеличить добавлением 1 мг/сут не чаще, чем через каждые 24 часа. Рекомендуемый диапазон доз– от 2 до 6 мг в сутки.

Как и при других видах симптоматического лечения, при длительном применении рисперидона необходимо периодически пересматривать дозы и корректировать их в течение всей терапии. Нет данных об эффективности рисперидона при лечении острой биполярной мании продолжительностью свыше 12 недель. Если рисперидон применять в комбинации с нормотимиками, терапию можно прекратить раньше, поскольку начало эффекта от лечения можно ожидать в первые недели терапии. Даже после появления первого ответа на лечение следует учитывать возможность повторного возникновения симптомов депрессии из-за особенностей течения болезни и побочных реакций лекарственных средств, которые применяли для лечения, в том числе рисперидон.

Кратковременная терапия выраженной агрессии или тяжелых психических симптомов у пациентов с деменцией.

Рекомендуемая начальная доза– 0,25 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить путем повышения дозы на 0,25 мг 2 раза в сутки не чаще, чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 мг 2 раза в сутки. Однако для некоторых пациентов эффективную дозу можно увеличить до 1 мг дважды в сутки. После достижения оптимальной дозы можно рассмотреть возможность приема суточной дозы 1 раз в сутки.

Отмена лечения рисперидоном должна состояться не позднее, чем через 3 месяца после начала терапии, терапию можно возобновить только в случае, если поведенческие расстройства появляются снова.

Симптоматическое лечение расстройств социального или агрессивного поведения

*Пациенты с массой тела > 50 кг*

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу следует корректировать путем добавления 0,5 мг 1 раз в сутки не чаще, чем через день. Оптимальная доза для большинства пациентов– 1 мг 1 раз в сутки. Однако для некоторых пациентов для достижения положительного эффекта достаточно не более 0,5 мг 1 раз в сутки, тогда как другие могут потребовать 1,5 мг 1 раз в сутки.

*Пациенты (дети от 5 лет и взрослые) с массой тела < 50 кг*

Рекомендуемая начальная доза– 0,25 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно корректировать путем добавления 0,25 мг 1 раз в сутки не чаще, чем через день. Оптимальная доза для большинства пациентов– 0,5 мг 1 раз в сутки. Однако для некоторых пациентов достаточно не более 0,25 мг 1 раз в сутки для достижения положительного эффекта, тогда как другие могут потребовать 0,75 мг 1 раз в сутки.



Как и при других видах симптоматического лечения, длительное применение рисперидона необходимо периодически пересматривать и корректировать в течение всей терапии.

#### Аутизм (дети с 5 лет).

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от состояния пациента и клинического ответа.

#### *Пациенты с массой тела < 50 кг*

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,25 мг 1 раз в сутки. С 4-го дня дозу можно увеличить на 0,25 мг. Следует поддерживать дозу 0,5 мг и на 14-й день провести оценку клинического ответа. Увеличение дозы на 0,25 мг с интервалом в 2 недели можно рассматривать только для пациентов с недостаточным клиническим ответом.

#### *Пациенты с массой тела ≥ 50 кг*

Рекомендуемая начальная доза – 0,5 мг 1 раз в сутки. С 4-го дня дозу можно увеличить на 0,5 мг. Следует поддерживать дозу 1 мг и на 14-й день провести оценку клинического ответа. Увеличение дозы на 0,5 мг с интервалом в 2 недели можно рассматривать только для пациентов с недостаточным клиническим ответом.

-  
-  
-  
-

#### Дозы рисперидона для детей с аутизмом (суточная доза, мг/сут)

| Масса тела | Начальная доза (дни 1-3) | Рекомендованная поддерживающая доза (дни 4-14) | Увеличение дозы (при необходимости) | Диапазон доз                                 |
|------------|--------------------------|--|-------------------------------------|--|
| < 50 кг    | 0,25 мг                  | 0,5 мг   | 0,25 мг с интервалом ≥ 2 недель     | < 20 кг: 0,5-1,25 мг<br>≥ 20 кг: 0,5-2,5 мг* |
| ≥ 50 кг    | 0,5 мг                   | 1 мг   | 0,5 мг с интервалом ≥ 2 недель      | 1-2,5 мг*                                    |

\*Пациенты с массой тела более 45 кг могут потребовать больших доз; максимальная доза, которую применяли в ходе клинических исследований, составляла 3,5 мг/сутки.

Рисперидон можно применять 1 или 2 раза в сутки.

Пациентам, у которых возникает сонливость после приема препарата, лучше применять суточную дозу рисперидона перед сном. Во время клинических исследований примерно две трети детей с аутизмом жаловались на слабость, особенно это отмечалось в течение начальной фазы лечения.

Как только достигнут адекватный клинический ответ, следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы для достижения оптимального отношения клинической

эффективности и безопасности.

Информации, полученной в течение контролируемых клинических исследований, недостаточно для определения рекомендуемой длительности лечения рисперидоном пациентов с аутизмом. Поэтому опытный специалист должен проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

При возникновении тяжелых побочных реакций (например экстрапирамидных расстройств, поздней дискинезии или неконтролируемого увеличения массы тела) следует уменьшить дозу рисперидона или прекратить лечение.

Для достижения дозы 0,25-1 мг рекомендуется применять рисперидон в другой лекарственной форме соответствующей концентрации.

#### Пациенты с заболеваниями печени и почек.

У пациентов с нарушениями функции почек рисперидон выводится из организма медленнее, чем у пациентов со здоровыми почками. У пациентов с нарушениями функции печени концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови увеличивается.

Независимо от показаний, этим пациентам назначается половина начальной и поддерживающей доз, титрование дозы должно быть медленным.

Рисперидон следует применять с осторожностью данной категории пациентов.

#### Переход с терапии другими антипсихотическими средствами.

Если это клинически оправдано, во время терапии рисперидоном рекомендуется постепенно прекратить предшествующую терапию другими препаратами. При этом, если пациент переводится с терапии антипсихотическими препаратами в форме «депо», лечение рисперидоном рекомендуется начать вместо следующей запланированной дозы депо-препарата. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии антипаркинсоническими препаратами.

#### *Дети.*

Рисперидон применяют для лечения расстройств социального поведения или агрессивного поведения, а также аутичных расстройств детям в возрасте от 5 лет; для лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах детям в возрасте от 10 лет.

#### **Передозировка.**

##### *Симптомы.*

Признаками и симптомами наблюдаемой передозировки являются известные побочные реакции препарата, проявляющиеся в усиленной форме: сонливость и седация, тахикардия и артериальная гипотензия, а также экстрапирамидные симптомы.

При передозировке сообщалось об удлинении интервала QT и судорогах. Сообщалось о трепетании-мерцании, ассоциированном с передозировкой рисперидоном в комбинации с пароксетином.

В случае острой передозировки следует проанализировать возможность взаимодействия нескольких препаратов.

#### *Лечение.*

Необходимо обеспечить и поддерживать свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватной вентиляции и оксигенации. Следует рассмотреть возможность промывания желудка (после интубации, если пациент без сознания) и назначение активированного угля вместе со слабительным не позднее, чем через 1 час после приема препарата.

Показано сердечно-сосудистое мониторирование, включающее непрерывную регистрацию ЭКГ для выявления возможных аритмий.

Рисперидон не имеет специфического антидота. Таким образом, следует выполнять соответствующие поддерживающие мероприятия. Гипотензию и сосудистый коллапс следует лечить такими мерами как внутривенные вливания и/или симпатомиметические препараты. В случае развития острых экстрапирамидных симптомов следует назначать антихолинергические препараты. Следует продолжать постоянное медицинское наблюдение и мониторинг до полного исчезновения признаков передозировки.

#### ***Побочные реакции.***

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщается (частота  $\geq 10\%$ ), являются паркинсонизм, седация/сонливость, головная боль и бессонница. Паркинсонизм и акатизия являются дозозависимыми побочными реакциями.

Побочные реакции, приведенные ниже, включают те, о которых сообщалось в ходе клинических испытаний и в постмаркетинговый период. Частота возникновения побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ) и неизвестно (частоту нельзя установить из доступных данных).

В каждой группе побочные реакции указаны в порядке уменьшения степени тяжести.

#### *Инфекции и инвазии*

*Часто*– пневмония, грипп, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, инфекции уха, грипп.

*Нечасто*– инфекции дыхательных путей, цистит, опистхоз, инфекции глаза, тонзиллит, воспаление подкожной клетчатки, локализованная инфекция, вирусная инфекция, акродерматит.

*Редко*– инфекция.

#### *Со стороны крови и лимфатической системы*

*Нечасто*– нейтропения, анемия, уменьшение количества лейкоцитов, тромбоцитопения, снижение гематокрита, увеличение количества эозинофилов.

*Редко*– агранулоцитоз<sup>3</sup>.

#### Со стороны иммунной системы

*Нечасто*– гиперчувствительность.

*Редко*– анафилактическая реакция<sup>3</sup>, аллергические реакции<sup>5</sup>.

#### Со стороны эндокринной системы

*Часто*– гиперпролактинемия<sup>1</sup>.

*Редко* – нарушение секреции антидиуретического гормона, наличие глюкозы в моче.

#### Со стороны метаболизма и пищеварения

*Часто*– увеличение массы тела, повышение аппетита, снижение аппетита.

*Нечасто*– сахарный диабет<sup>2</sup>, анорексия, гипергликемия, полидипсия, повышение уровня холестерина, уменьшение массы тела.

*Редко*– водная интоксикация<sup>3</sup>, гипогликемия, гиперинсулинемия<sup>3</sup>, повышение уровня триглицеридов в крови.

*Очень редко*– диабетический кетоацидоз.

#### Со стороны психики

*Очень часто*– бессонница<sup>4</sup>.

*Часто*– тревожность, агитация, расстройства сна, депрессия.

*Нечасто*– спутанность сознания, мания, снижение либидо, нервозность, ночные кошмары.

*Редко*– аноргазмия, притупленный аффект.

#### Со стороны нервной системы

*Очень часто* – седация/сонливость, паркинсонизм<sup>4</sup>, головная боль.

*Часто* – акатизия<sup>4</sup>, головокружение, тремор, дистония<sup>4</sup>, дискинезия<sup>4</sup>.

*Нечасто*– поздняя дискинезия, церебральная ишемия, отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, подавленный уровень сознания, судороги<sup>4</sup>, обмороки, психомоторная гиперактивность, расстройства равновесия, нарушение координации, постуральное головокружение, нарушение внимания, дизартрия, расстройства вкусовых ощущений, гипестезия, парестезии.

*Редко*– злокачественный нейролептический синдром, диабетическая кома, цереброваскулярные расстройства, ритмическое покачивание головой.

#### Со стороны органов зрения

*Часто*– размытость зрения, конъюнктивит.

*Нечасто*– сухость глаз, увеличение слезотечения, светобоязнь, покраснение глаз.

*Редко*– глаукома, нарушения движения глазных яблок, ротаторный нистагм, образование корки на краю века, интраоперационный синдром атонической радужки<sup>3</sup>.

#### Со стороны органов слуха

*Нечасто*– боль в ушах, тиннит, вертиго.

#### Со стороны сердечной деятельности

*Часто*– тахикардия.

*Нечасто*– фибрилляция предсердий, блокада, нарушение проводимости сердца, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, брадикардия, отклонение на электрокардиограмме, сердцебиение.

*Редко* – синусовая аритмия.

*Неизвестно* – синдром постуральной ортостатической тахикардии.

#### Со стороны сосудистой системы

*Часто*– артериальная гипертензия.

*Нечасто*– гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы.

*Редко*– легочная эмболия, тромбоз вен.

#### Со стороны дыхательной системы

*Часто*– диспноэ, кашель, заложенность носа, фаринго-ларингеальная боль, эпистаксис.

*Нечасто*– свистящее дыхание, аспирационная пневмония, легочный застой, расстройства дыхания, хрипы, ухудшение проходимости дыхательных путей, дисфония.

*Редко*– синдром ночного апноэ, гипервентиляция.

#### Со стороны пищеварительной системы

*Часто*– рвота, диарея, запор, тошнота, боль в животе, диспепсия, сухость во рту, ощущение дискомфорта в желудке, зубная боль.

*Нечасто*– дисфагия, недержание кала, фекалома, гастроэнтерит, вздутие живота.

*Редко*– панкреатит, хейлит, обструкция желудочно-кишечного тракта, отек языка.

*Очень редко* – непроходимость кишечника.

#### Со стороны гепатобилиарной системы

*Нечасто* – повышение уровня трансаминаз, повышение уровня гаммаглутамил-трансферазы, повышение уровня печеночных ферментов.

*Редко*– желтуха.

### Со стороны кожи и подкожной клетчатки

*Часто*– сыпь, эритема.

*Нечасто*– крапивница, повреждения кожи, заболевания кожи, расстройства кожи, зуд, акне, изменение цвета кожи, алопеция, себорейный дерматит, сухость кожи, гиперкератоз, экзема.

*Редко*– перхоть, медикаментозные высыпания.

*Очень редко* – ангионевротический отек.

### Со стороны костно-мышечной системы

*Часто*– мышечные спазмы, мышечно-скелетная боль, артралгия, боль в спине.

*Нечасто*– повышение уровня креатинфосфокиназы, мышечная слабость, боль в шее, опухание суставов, нарушение осанки, скованность суставов.

*Редко*– рабдомиолиз.

### Со стороны мочевыделительной системы

*Часто*– недержание мочи.

*Нечасто*– задержка мочи, дизурия, поллакиурия.

### Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

*Нечасто*– эректильная дисфункция, аменорея, галакторея, нарушения эрекции, нарушения эякуляции, гинекомастия, нарушения менструального цикла<sup>4</sup>, влагалищные выделения, половая дисфункция, боль в молочных железах.

*Неизвестно*– приапизм<sup>3</sup>, задержка менструации, загроубение молочных желез, увеличение молочных желез, выделение из молочных желез.

### Беременность, послеродовой период и неонатальные состояния

*Очень редко*– экстрапирамидные симптомы и/или синдром отмены препарата у новорожденных<sup>3</sup>.

### Общие нарушения

*Часто*– отек<sup>4</sup>, астения, боль в грудной клетке, лихорадка, усталость, боль.

*Нечасто*– отек лица, нарушение походки, необычные ощущения, жажда, дискомфорт в грудной клетке, озноб, повышение температуры тела, горячка, дискомфорт.

*Редко*– гипотермия, снижение температуры тела, синдром отмены препарата, ощущение холода в конечностях, уплотнения<sup>3</sup>.

### Повреждения и отравления

*Часто*– падения.

*Нечасто* – боль после хирургических вмешательств.

<sup>1</sup> Гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, расстройствам менструального цикла, аменореи, галактореи.

<sup>2</sup> При плацебо-контролируемых исследованиях сообщалось о сахарном диабете у 0,18% пациентов, получавших рисперидон, по сравнению с 0,11% в группе плацебо. Общая частота во всех клинических испытаниях составляла 0,43% у пациентов, принимавших рисперидон.

<sup>3</sup> Не отмечалось в клинических исследованиях рисперидона, однако было обнаружено в течение постмаркетингового наблюдения.

<sup>4</sup> Экстрапирамидные расстройства включают: паркинсонизм (гиперсекреция слюны, ригидность мышц, паркинсоническая походка, слюнотечение, феномен «зубчатого колеса», брадикинезия, гипокинезия, маскообразное лицо, напряженность мышц, акинезия, ригидность затылочных мышц, ригидность мышц, паркинсонизма походка, нарушение глабеллярного рефлекса, паркинсонический тремор), акатизия (акатизия, беспокойство, гиперкинезия, синдром беспокойных ног), тремор, дискинезия (дискинезия, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз, миоклонус), дистония.

Дистония включает дистонию, гипертонию, кривошею, непроизвольные мышечные сокращения, миогенные контрактуры, блефароспазм, движение глазного яблока, паралич языка, тик (в области лица), ларингоспазм, миотонию, опистотонус, ротоглоточный спазм, плевротонус, спазм языка, тризм. Включен большой перечень симптомов, не обязательно экстрапирамидного происхождения. Бессонница включает: нарушение засыпания, интрасомническое расстройство. Судороги включают: большой эпилептический приступ. Менструальные расстройства включают: нерегулярные менструации, олигоменорею. Отек включает: генерализованный отек, периферический отек, «точечный» отек.

<sup>5</sup> на краситель желтый закат FCF (E 110), содержащийся в таблетках с дозировкой 2 мг.

#### *Побочные реакции палиперидона*

Палиперидон – активный метаболит рисперидона, поэтому профили побочных реакций этих веществ (включая пероральные и инъекционные формы выпуска) подобные. В дополнение к указанным выше побочным реакциям при применении палиперидона сообщалось о синдроме постуральной ортостатической тахикардии, который, вероятно, может наблюдаться и при применении рисперидона.

#### *Побочные реакции, свойственные антипсихотическим лекарственным средствам*

##### *Удлинение интервала QT*

Как и при применении других антипсихотиков, в постмаркетинговом периоде сообщалось о продлении интервала QT при применении рисперидона. Также при применении антипсихотических препаратов сообщалось о других побочных реакциях со стороны сердца, которые удлиняют интервал QT, такие как желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, внезапная смерть, остановка сердца, трепетание-мерцание.

##### *Венозная тромбоэмболия*

На фоне применения антипсихотических средств были зарегистрированы случаи развития венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен.

#### *Увеличение массы тела*

Сравнение количества пациентов, которые применяли рисперидон, и пациентов, принимавших плацебо и имели увеличение массы тела на 7 %, показало, статистически значимую разницу в частоте случаев увеличения массы тела в группе пациентов, принимавших рисперидон (18 %) по сравнению с таковой у пациентов, принимавших плацебо (9 %). У взрослых пациентов с острой манией частота увеличения массы тела на  $\geq 7$  % была сопоставима с таковой в группе, принимавшей рисперидон (2,5 %), и в группе, принимавшей плацебо (2,4 %), и была несколько выше в группе активного контроля (3,5 %).

В популяции детей с нарушениями поведения масса тела увеличивалась в среднем на 7,3 кг после 12 месяцев лечения. Ожидаемое увеличение массы тела для детей с нормальной массой тела в 5-12 лет – от 3 до 5 кг в год. Начиная с 12 лет, увеличение массы тела для девочек остается от 3 до 5 кг в год, тогда как мальчики набирают в среднем 5 кг в год.

#### Дополнительная информация относительно особых категорий пациентов

Побочные реакции у пациентов пожилого возраста с деменцией или у детей, о которых сообщалось с большей, чем в категории взрослых пациентов, частотой, описаны ниже.

#### *Пациенты пожилого возраста с деменцией*

Транзиторная ишемическая атака и цереброваскулярные расстройства - побочные реакции, о которых сообщалось в течение клинических исследований с частотой 1,4 % и 1,5 % соответственно у пациентов пожилого возраста с деменцией.

Кроме этого, о следующих побочных реакциях сообщалось с частотой  $\geq 5$  % у пациентов пожилого возраста с деменцией и с вдвое меньшей частотой, чем у других категорий взрослых пациентов: инфекции мочевыводящих путей, периферический отек, летаргия и кашель.

#### *Дети*

Все ожидаемые побочные реакции у детей сходны с таковыми у взрослых по частоте возникновения, типу и степени тяжести.

Побочные реакции, которые наблюдались у детей (от 5 до 17 лет) с частотой  $\geq 5$  % и, с минимум вдвое более высокой частотой, чем у взрослых пациентов: сонливость/седация, усталость, головная боль, повышение аппетита, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, боль в животе, головокружение, кашель, пирексия, тремор, диарея и энурез.

Влияние длительного лечения рисперидоном на половое созревание и рост недостаточно изучено.

**Срок годности.** 4 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.



**Условия хранения.**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 10 таблеток в блистере; по 2 или 6 блистеров в пачке из картона.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

АО «Гриндекс».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Тел./факс: 371 67083205 / 371 67083505

Эл. почта: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)