

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РИСПЕТРИЛ

(RISPETRIL)

Склад:

діюча речовина: рисперидон (risperidone);

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію лаурилсульфат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

склад оболонки:

1 мг – титану діоксид (E 171), полідекстро́за (E 1200), гіпромелоза (E 464), триетилцитрат (E 1505), макрогол.

2 мг: – спирт полівініловий, макрогол, титану діоксид (E 171), тальк, барвник жовтий захід FCF (E 110).

4 мг – спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк; барвники: хіноліновий жовтий (E 104), індигокармін (E 132).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 1 мг: білі, довгасті таблетки, вкриті оболонкою з відбитком «R 1» з обох сторін таблетки;

таблетки 2 мг: рожево-помаранчеві, довгасті таблетки, вкриті оболонкою, з обох сторін відбиток «R» і «2» з розподільчою рискою між ними;

таблетки 4 мг: світло-зелені, довгасті таблетки, вкриті оболонкою, з одного боку відбиток «R» і «4» з розподільчою рискою між ними, другий – гладенький;

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Рисперидон.

Код АТХ N05A X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рисперидон – це селективний моноамінергічний антагоніст з унікальними властивостями. Він виявляє високу афінність щодо серотонінергічних 5-HT₂ і дофамінергічних D₂-рецепторів. Рисперидон зв'язується також з α_1 -адренергічними рецепторами та з меншою афінністю – з H₁-гістамінергічними та α_2 -адренергічними рецепторами. Рисперидон не виявляє афінності відносно холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним D₂-антагоністом, що пов'язують з його ефективністю щодо продуктивної симптоматики шизофренії, він не спричиняє значного пригнічення моторної активності та меншою мірою індукує каталепсію порівняно з класичними нейролептиками. Збалансований центральний антагонізм відносно серотоніну та дофаміну зменшує схильність до екстрапірамідних побічних ефектів і розширює терапевтичний вплив препарату з охопленням негативних та афективних симптомів шизофренії.

Фармакокінетика.

Риспетрил у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, та розчин для перорального застосування є біоеквівалентними до таблеток, вкритих оболонкою.

Риспетрил метаболізується до 9-гідроксирисперидону, який має подібну до рисперидону фармакологічну дію (див. «Біотрансформація та виведення»).

Всмоктування.

Після перорального прийому рисперидон повністю абсорбується та досягає пікових концентрацій у плазмі в межах від однієї до двох годин. Абсолютна біодоступність після перорального застосування 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_1 -глікопротеїном. Рисперидон на 90 % зв'язується з білками плазми, 9-гідроксирисперидон – на 77 %.

Біотрансформація та виведення.

Рисперидон метаболізується цитохромом CYP2D6 до 9-гідроксирисперидону, який чинить аналогічну рисперидону фармакологічну дію. Рисперидон і 9-гідроксирисперидон утворюють активну антипсихотичну фракцію. Цитохром CYP2D6 піддається генетичному поліморфізму. У швидких метаболізаторів CYP2D6 рисперидон швидко перетворюється на 9-гідроксирисперидон, тоді як у повільних метаболізаторів рисперидон перетворюється набагато

повільніше. Хоча у швидких метаболізаторів концентрації рисперидону та 9-гідроксирисперидону нижчі, ніж у повільних метаболізаторів, фармакокінетика рисперидону та 9-гідроксирисперидону у комбінації (тобто активної антипсихотичної фракції) після разової та багаторазових доз у швидких та повільних метаболізаторів цитохрому CYP2D6 подібна.

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

Лінійність.

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

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

Дослідження одноразового прийому препарату виявило у середньому на 43 % вищий рівень концентрації активної антипсихотичної фракції у плазмі, на 38 % довший період напіввиведення і зниження кліренсу активної антипсихотичної фракції на 30 % у пацієнтів літнього віку. Вища концентрація активної антипсихотичної фракції у плазмі та зниження кліренсу активної антипсихотичної фракції в середньому на 60 % спостерігалися у пацієнтів з нирковою недостатністю. У пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігались нормальні рівні концентрації рисперидону в плазмі, але середнє значення вільної фракції рисперидону у плазмі було збільшене на 35 %.

Діти.

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

Стать, расова приналежність та куріння.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування шизофренії та інших психічних розладів, у тому числі підтримуюча терапія, у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на терапію, з метою запобігання рецидиву хвороби;
- тимчасове лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах (допоміжна терапія у комбінації з нормотиміками як початкове лікування або як монотерапія на період

тривалістю до 12 тижнів). Для пацієнтів, у яких не спостерігається відповіді на лікування, слід розглянути інші варіанти лікування, включаючи припинення застосування лікарського засобу Риспетрил.

Лікування можна продовжувати до 12 тижнів, якщо рисперидон не застосовують у комбінації з нормотиміками. Таке подовжене лікування застосовують з метою закріплення відповіді пацієнта. У комбінації з нормотиміками лікування лікарським засобом Риспетрил можна припинити швидше, оскільки терапевтична дія нормотиміків у комбінації з рисперидоном проявляється у перші декілька тижнів лікування.

Досліджень щодо запобігання рецидивів не проводилося.

У зв'язку з особливостями перебігу хвороби та лікарських засобів, що застосовуються для лікування, включаючи Риспетрил, слід звертати увагу на виникнення симптомів депресії після появи початкової відповіді на лікування.

– короточасне лікування (до 12 тижнів) вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією Альцгеймерівського типу при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим та при відсутності відповіді на нефармакологічні методи лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»);

– симптоматичне 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). Лікування слід розпочинати та проводити під наглядом досвідченого лікаря. Застосування лікарських засобів має бути частиною інтегрованого підходу до лікування, включаючи соціальні та психотерапевтичні методи лікування.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активного компонента або до будь-якої допоміжної речовини у складі лікарського засобу.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Засоби центральної дії та алкоголь.

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

Леводопа та агоністи допаміну.

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

Лікарські засоби з гіпотензивним ефектом.

У постмаркетинговий період спостерігалися випадки клінічно значущої гіпотензії при одночасному застосуванні рисперидону та антигіпертензивних лікарських засобів.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

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

Психостимулятори.

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

Паліперидон.

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

Фармакокінетичні взаємодії.

Їжа не впливає на абсорбцію Риспетрилу.

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

Потужні інгібітори CYP2D6.

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

Інгібітори CYP3A4 та P-гп.

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

Індуктори CYP3A4 та P-гп.

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

Лікарські засоби з високим ступенем зв'язування з білками.

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

Діти.

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

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

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику рисперидону.

Антибактеріальні лікарські засоби

- Еритроміцин, помірний інгібітор CYP3A4 та інгібітор P-гп, не змінює фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.
- Рифампіцин, потужний індуктор CYP3A4 та індуктор P-гп, знижує концентрацію активної антипсихотичної фракції в плазмі крові.

Інгібітори холінестерази

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

Протиепілептичні лікарські засоби

- Карбамазепін, потужний індуктор CYP3A4 та індуктор Р-гп, продемонстрував вплив на зниження концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону в плазмі крові. Аналогічний ефект може спостерігатися при застосуванні фенітоїну та фенобарбіталу, які також є індукторами печінкових ферментів CYP3A4 та Р-глікопротеїну.
- Топірамат помірно знижує біодоступність рисперидону та не впливає на біодоступність активної антипсихотичної фракції. Малоймовірно, що ця взаємодія може спричинити клінічно значимий ефект.

Протигрибкові лікарські засоби

- Ітраконазол, потужний інгібітор CYP3A4 та інгібітор Р-гп, у дозі 200 мг на добу підвищує концентрацію активної антипсихотичної фракції в плазмі крові приблизно на 70 % при одночасному застосуванні з рисперидоном у дозах від 2 до 8 мг на добу.
- Кетоконазол, потужний інгібітор CYP3A4 та інгібітор Р-гп, у дозі 200 мг на добу підвищує концентрацію рисперидону та знижує концентрацію 9-гідроксирисперидону в плазмі крові.

Антипсихотичні лікарські засоби

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

Противірусні лікарські засоби

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

Бета-блокатори

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

Блокатори кальцієвих каналів

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

Лікарські засоби для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту

- Антагоністи H₂-рецепторів: циметидин та ранітидин, слабкі інгібітори CYP2D6 і CYP3A4, підвищують біодоступність рисперидону та мінімально впливають на біодоступність активної антипсихотичної фракції.

СІЗЗС та трициклічні антидепресанти

- Флуоксетин, потужний інгібітор CYP2D6, підвищує концентрацію рисперидону в плазмі крові, але менше, ніж концентрацію активної антипсихотичної фракції.
- Пароксетин, потужний інгібітор CYP2D6, підвищує концентрацію рисперидону в плазмі крові, але (у дозі до 20 мг на добу) менше, ніж концентрацію активної антипсихотичної фракції. Проте вищі дози пароксетину можуть підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції.
- Трициклічні антидепресанти можуть підвищувати концентрацію рисперидону в плазмі крові, але не активної антипсихотичної фракції. Амітриптилін не впливає на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.
- Сертралін, слабкий інгібітор CYP2D6, та флувоксамін, слабкий інгібітор CYP3A4, у дозах до 100 мг на добу не спричиняють клінічно важливих змін концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону. Однак дози сертраліну або флувоксаміну, що перевищують 100 мг на добу, можуть підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції рисперидону.

Вплив рисперидону на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Протиепілептичні лікарські засоби

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

Антипсихотичні лікарські засоби

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

Глікозиди наперстянки

- Рисперидон не має клінічно важливого впливу на фармакокінетику дигоксину.

Літій

- Рисперидон не має клінічно важливого впливу на фармакокінетику літію.

Одночасне застосування рисперидону з фуросемідом.

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

Особливості застосування.

Пацієнти літнього віку з деменцією.

Підвищений рівень смертності.

Серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які лікувались атипovими антипсихотичними препаратами, спостерігався підвищений рівень летальності порівняно з таким у пацієнтів з групи плацебо в метааналізі 17 контрольованих досліджень атипovих антипсихотичних препаратів, включаючи рисперидон. У плацебоконтрольованому дослідженні із застосуванням

рисперидону хворим цієї категорії частота летальних випадків становила 4,0 % порівняно з 3,1 % у групі плацебо. Середній вік пацієнтів, які померли, був 86 років (діапазон – 67–100 років). 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 цукровий діабет.

Одночасне застосування з фуросемідом.

У ході плацебоконтрольованого дослідження 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 таким у пацієнтів, які лікувалися тільки рисперидоном (3,1 %; середній вік – 84 років, діапазон – 70–96 років) або тільки фуросемідом (4,1 %; середній вік – 80 років, діапазон – 67–90 років). Підвищення рівня смертності серед пацієнтів, які лікувалися одночасно рисперидоном та фуросемідом, спостерігалось у ході двох клінічних досліджень з чотирьох. У пацієнтів, які одночасно застосовували рисперидон з іншими діуретиками, підвищеного рівня смертності зафіксовано не було.

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

Цереброваскулярні побічні ефекти.

У ході плацебоконтрольованих клінічних досліджень 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 (середній вік – 85 років; діапазон – 73–97 років).

Комбіновані дані шести плацебоконтрольованих досліджень за участю пацієнтів літнього віку з деменцією (віком від 65 років) продемонстрували виникнення цереброваскулярних розладів (у тому числі тяжких) у 3,3 % (33/989) пацієнтів, які лікувалися рисперидоном, порівняно з 1,2 % (8/693) пацієнтів, які застосовували плацебо. Співвідношення між групами Риспетрилу та плацебо (співвідношення шансів; 95 % ДІ) становило 2,96 (1,33; 7,45), в підгрупі пацієнтів з судинною деменцією – 5,26 (1,18; 48,11).

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

Слід ретельно зважити всі ризики та переваги призначення Риспетрилу пацієнтам літнього віку з деменцією, особливо ризик інсульту. З особливою обережністю слід призначати Риспетрил пацієнтам з деменцією, у яких наявна артеріальна гіпертензія, захворювання серцево-судинної системи, та пацієнтам з 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 Риспетрилом.

Діти.

Перед призначенням Риспетрилу дітям, слід ретельно зважити співвідношення «ризик – користь». Необхідно регулярно ретельно оцінювати потребу у продовженні лікування. Показання «симптоматичне лікування розладів соціальної поведінки, зухвало-опозиційних розладів та або інших розладів соціальної поведінки» та «аутичні розлади» досліджувалися 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 маніакальних епізодів при біполярних розладах.

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

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

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

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

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

Сонливість.

Під час плацебоконтрольованих досліджень 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 впродовж перших двох тижнів лікування, та самостійно минала, середня тривалість становила 16 днів. Пацієнтам з сонливістю можна розглянути можливість зміни режиму дозування.

Ортостатична гіпотензія.

Через α_1 -літичну активність рисперидону, особливо на початку лікування, може спостерігатися ортостатична гіпотензія. У постмаркетинговий період клінічно значуща гіпотензія

спостерігалась під час одночасного застосування рисперидону та антигіпертензивних засобів. Риспетрил 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.

Під час клінічних досліджень подовження інтервалу QT не було асоційоване з рисперидоном. У постмаркетинговий період дуже рідко повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT. Слід з обережністю застосовувати Риспетрил, 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.

Пізня дискінезія/ екстрапірамідні симптоми.

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

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

Хвороба Паркінсона та деменція з тільцями Леві.

Лікарі повинні зважувати небезпеку або користь при призначенні антипсихотичних засобів, у тому числі Риспетрилу, пацієнтам із хворобою Паркінсона або деменцією з тільцями Леві. Застосування рисперидону може погіршити перебіг хвороби Паркінсона. Пацієнти, хворі на будь-яке із зазначених вище захворювань, можуть мати підвищений ризик нейролептичного зловласного 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).

Зловласний нейролептичний синдром.

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

включаючи Риспетрил.

Регуляція температури тіла.

Антипсихотичні лікарські засоби можуть порушувати здатність тіла до зниження основної температури тіла. Рекомендується відповідний догляд пацієнтам, яким призначено Риспетрил, якщо вони будуть піддаватися впливу умов, що можуть спричиняти підвищення основної температури тіла, а саме – інтенсивні фізичні тренування, вплив високих температур зовнішнього середовища, супровідна терапія препаратами з антихолінергічною активністю чи вплив зневоднення.

Гіперглікемія та цукровий діабет.

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

Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

Під час застосування антипсихотичних засобів, включаючи рисперидон, спостерігались випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. Агранулоцитоз спостерігався дуже рідко (<1/10 000 пацієнтів). За пацієнтами зі значущим зменшенням кількості лейкоцитів в анамнезі або з медикамент-індукованою лейкопенією/нейтропенією слід ретельно наглядати протягом перших декількох місяців лікування та припинити застосування рисперидону як тільки з'являться ознаки значущого 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 з тяжкою нейтропенією ($<1 \times 10^9/\text{л}$) 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.

Збільшення маси тіла.

При застосуванні препарату Риспетрил повідомлялося про випадки значного підвищення маси тіла. Рекомендований контроль маси тіла.

Пріапізм.

Існує можливість виникнення пріапізму під час лікування Риспетрилом унаслідок його альфа-адренергічної блокуючої дії. Про випадки пріапізму повідомлялося у постмаркетинговий період.

Протиблювотний ефект.

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

Порушення функції печінки та нирок.

Пацієнтам з порушенням функції печінки та нирок рекомендується призначати половину початкової та підтримувальної доз (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гіперпролактинемія.

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

Дослідження на культурах тканин вказують на те, що ріст клітин у пухлинах молочної залози людини може бути стимульований пролактином. Хоча досі чіткого зв'язку стосовно застосування антипсихотичних засобів клінічними та епідеміологічними дослідженнями не показано, рекомендується з обережністю призначати рисперидон пацієнтам з відповідною патологією в анамнезі. Риспетрил потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам з наявною гіперпролактинемією та пролактинозалежними пухлинами, наприклад пролактиномою гіпофіза, або імовірними пролактинозалежними пухлинами, такими як епітеліальні пухлини молочної залози.

Судоми.

Слід з обережністю застосовувати Риспетрил пацієнтам, які мають напади судом чи інші стани 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 α_1 -адренергічних рецепторів, у т. ч. рисперидоном.

ICAP може підвищувати ризик ускладнень операції на очі 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 α_1 -блокувальною дією перед операцією не встановлені, слід зважити ризик відміни лікування антипсихотичними засобами.

Допоміжні речовини.

Таблетки Риспетрилу містять лактозу. Пацієнти зі спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати препарат Риспетрил, таблетки, вкриті оболонкою.

Пацієнтам з гіперчутливістю до азобарвників (Е 110), ацетилсаліцилової кислоти та інших інгібіторів синтезу простагландинів Риспетрил, таблетки, вкриті оболонкою, слід застосовувати з обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. Хоча під час досліджень на тваринах не було виявлено тератогенного впливу, спостерігався опосередкований вплив на рівень пролактину.

У новонароджених, чиї матері застосовували антипсихотичні засоби (у тому числі рисперидон) протягом останнього триместру вагітності, існує ризик виникнення оборотних екстрапірамідних симптомів та/або синдрому відміни препарату. Ці симптоми включають ажитацію, незвично підвищений або знижений м'язовий тонус, тремор, сонливість, розлади дихання або проблеми з годуванням. Ці ускладнення можуть бути різної тяжкості. У деяких випадках вони самі зникали через певний проміжок часу, у деяких – був необхідний моніторинг стану немовлят у відділенні інтенсивної терапії або тривала госпіталізація.

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

Годування груддю.

У ході досліджень на тваринах рисперидон і 9-гідроксирисперидон виділялись у грудне молоко. Є спостереження, що рисперидон і 9-гідроксирисперидон можуть також виділятися у грудне молоко людини у невеликих кількостях. У окремих випадках 4,3 % дози, яку застосовувала мати, у вигляді активної антипсихотичної фракції діючої речовини визначалось у грудному молоці. У разі необхідності прийому препарату годування груддю слід припинити.

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

Риспетрил 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 або роботи з іншими механізмами, доки не стане відомою індивідуальна чутливість пацієнтів до препарату.

Спосіб застосування та дози.

Звичайна доза

Риспетрил можна застосовувати один або два рази на добу. Дози більше ніж 8 мг слід розділяти на два прийоми (вранці та ввечері). Прийом їжі не впливає на абсорбцію препарату Риспетрил.

Рекомендується поступове припинення лікування. Після різкого припинення застосування високих доз антипсихотичних препаратів дуже рідко спостерігалися гострі симптоми відміни, у тому числі нудота, блювання, пітливість, безсоння. Також можливий рецидив психотичних симптомів, повідомлялося про появу мимовільних рухів (наприклад, акатизія, дистонія та дискінезія).

Для досягнення дози 0,25-2,5 мг рекомендується застосовувати Риспетрил, розчин оральний.

Шизофренія та інші психічні розлади

Дорослі (віком до 65 років).

Риспетрил можна призначати один або два рази на добу.

Розпочинати прийом слід з 2 мг Риспетрилу на добу, на другий день дозу можна збільшити до 4 мг. Після цього дозу можна підтримувати без змін або, за необхідності, продовжувати індивідуальну корекцію дози. Для більшості пацієнтів рекомендована доза становить 4-6 мг на добу. Деяким пацієнтам може бути показане поступове підвищення дози або знижена початкова доза.

Максимальна добова доза препарату становить 10 мг.

Дози, які перевищують 10 мг на добу, не виявили вищої ефективності порівняно з меншими дозами, але вони можуть спричиняти появу екстрапірамідних симптомів. Оскільки безпека доз, що перевищують 16 мг на добу, не вивчалась, дози, що перевищують цей рівень, застосовувати не можна.

У разі необхідності додаткової седатії можна одночасно застосовувати бензодіазепін.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

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

Маніакальні епізоди при біполярних розладах

Дорослі та діти віком від 15 років.

Рекомендована початкова доза Риспетрил – 2 мг один 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 Риспетрилу необхідно періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії. Немає даних щодо ефективності Риспетрилу при лікуванні гострої біполярної манії тривалістю понад 12 тижнів. Якщо Риспетрил застосовують 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 застосовувались для лікування, у тому числі Риспетрилу.

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Рекомендована початкова доза – по 0,5 мг два рази на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити до 1-2 мг два рази на добу, підвищуючи на 0,5 мг два рази на добу. Оскільки досвід застосування пацієнтам літнього віку обмежений, рекомендується обережність.

Короткочасна терапія вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією Альцгеймерівського типу

Рекомендована початкова доза – 0,25 мг два рази на добу. За необхідності дозу можна збільшити шляхом підвищення дози на 0,25 мг два рази на добу не частіше ніж через день. Для більшості пацієнтів оптимальною дозою є 0,5 мг два рази на добу. Однак для деяких пацієнтів ефективну дозу можна збільшити до 1 мг двічі на добу. Після досягнення оптимальної дози можна розглянути можливість прийому добової дози один раз на день. Як і при інших видах симптоматичного лікування, при довготривалому застосуванні Риспетрилу необхідно періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії.

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

Симптоматичне лікування розладів соціальної поведінки або агресивної поведінки.

Пацієнти з масою тіла > 50 кг

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

Пацієнти з масою тіла < 50 кг

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

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

Немає досвіду застосування Риспетрилу для симптоматичного лікування розладів соціальної

поведінки або агресивної поведінки у дітей віком до 5 років.

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 один раз на день. З 4 дня дозу можна збільшити на 0,25 мг. Слід підтримувати дозу 0,5 мг та на 14 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 один раз на день. З 4 дня дозу можна збільшити на 0,5 мг. Слід підтримувати дозу 1 мг та на 14 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 Риспетрилу для дітей з аутизмом (добова доза в мг/день)

Маса тіла	Початкова доза (дні 1-3)	Рекомендована підтримуюча доза (дні 4-14)	Збільшення дози (за необхідності)	Діапазон доз
< 50 кг	0,25 мг	0,5 мг	0,25 мг з інтервалом ≥ 2 тижні	< 20 кг: 0,5-1,25 мг ≥ 20 кг: 0,5-2,5 мг*
≥ 50 кг	0,5 мг	1,0 мг	0,5 мг з інтервалом ≥ 2 тижні	1,0-2,5 мг*

* Пацієнти з масою тіла більше 45 кг можуть потребувати більших доз; максимальна доза, яка застосовувалася під час клінічних досліджень, становила 3,5 мг/день.

Риспетрил можна застосовувати один або два рази на добу.

Пацієнтам, у яких виникає сонливість після прийому препарату, краще застосовувати добову дозу Риспетрилу перед сном. Приблизно дві третини дітей з аутизмом скаржилися на слабкість, що особливо відмічалось протягом початкової фази лікування.

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

Недостатньо інформації 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.

Немає досвіду застосування Риспетрилу для симптоматичного лікування аутизму у дітей віком

до 5 років.

Для досягнення дози 0,25–1 мг рекомендується застосовувати Риспетрил, розчин оральний.

Пацієнти із захворюваннями печінки та нирок.

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

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

Риспетрил потрібно застосовувати з обережністю даній категорії пацієнтів.

Перехід з терапії іншими антипсихотичними засобами.

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

Діти.

Рисперидон застосовують для лікування розладів соціальної поведінки або агресивної поведінки, а також аутичних розладів у дітей віком від 5 років; для лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах – у дітей віком від 15 років.

Передозування.

Симптоми.

Ознаки та симптоми передозування, що спостерігались, – це 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 рисперидон у комбінації з пароксетином.

У разі гострого передозування слід проаналізувати можливість лікарської взаємодії кількох препаратів.

Лікування.

Слід 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 за годину після прийому препарату. Показане серцево-судинне моніторування, що включає безперервну реєстрацію ЕКГ для виявлення можливих аритмій.

Риспетрил не має специфічного антидоту. Таким чином, слід виконувати відповідні підтримуючі заходи. Артеріальну гіпотензію та судинний колапс слід лікувати такими заходами як внутрішньовенні вливання та/або симпатоміметичні препарати. У разі розвитку гострих екстрапірамідних симптомів слід призначати антихолінергічні препарати. Слід продовжувати постійне медичне спостереження та моніторинг до моменту, коли пацієнт одужає.

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 постмаркетинговий період. 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 представлені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

<i>Інфекції та інвазії</i>	
Часто	пневмонія, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції вуха, грип
Нечасто	інфекції дихальних шляхів, цистит, інфекції ока, тонзиліт, оніхомікоз, запалення підшкірної клітковини, локалізована інфекція, вірусна інфекція, акародерматит
Рідко	інфекція
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	нейтропенія, зменшення кількості лейкоцитів, тромбоцитопенія, анемія, зниження гематокриту, збільшення кількості еозинофілів
Рідко	агранулоцитоз ^c
<i>З боку імунної системи</i>	
Нечасто	гіперчутливість
Рідко	анафілактична реакція ^c
<i>З боку ендокринної системи</i>	
Часто	гіперпролактинемія ^a
Рідко	порушення секреції антидіуретичного гормону, присутність глюкози в сечі
<i>З боку метаболізму та травлення</i>	
Часто	збільшення маси тіла, підвищення апетиту, зниження апетиту
Нечасто	цукровий діабет ^b , гіперглікемія, полідипсія, зменшення маси тіла, анорексія, підвищення рівня холестерину
Рідко	водна інтоксикація ^c , гіпоглікемія, гіперінсулінемія ^c , підвищення рівня тригліцеридів у крові
Дуже рідко	діабетичний кетоацидоз
<i>З боку психіки</i>	
Дуже часто	безсоння ^d
Часто	розлади сну, ажитація, депресія, тривога

Нечасто	манія, сплутаність свідомості, зниження лібідо, знервованість, нічні жахи
Рідко	кататонія, сомнамбулізм, розлади харчування, пов'язані зі сном, притуплений афект, аноргазмія
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	седация/сонливість, паркінсонізм ^d , головний біль
Часто	акатизія ^d , дистонія ^d , запаморочення, дискінезія ^d , тремор
Нечасто	пізня дискінезія, церебральна ішемія, відсутність реакції на подразники, втрата свідомості, пригнічений рівень свідомості, судоми ^d , синкопе, психомоторна гіперактивність, розлади рівноваги, порушення координації, постуральне запаморочення, порушення уваги, дизартрія, розлади смакових відчуттів, гіпестезія, парестезія
Рідко	злоякісний нейролептичний синдром, цереброваскулярні розлади, діабетична кома, ритмічне похитування голови
<i>З боку органів зору</i>	
Часто	розмитість зору, кон'юнктивіт
Нечасто	світлобоязнь, сухість очей, збільшення слюзовиділення, почервоніння очей
Рідко	глаукома, порушення руху очних яблук, ротаторний ністагм, утворення кірки на краю повіки, інтраопераційний синдром атонічної райдужки ^c
<i>З боку органів слуху</i>	
Нечасто	вертиго, тиніт, біль у вухах
<i>З боку серцевої діяльності</i>	
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
<i>З боку судинної системи</i>	
Часто	артеріальна гіпертензія
Нечасто	гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи
Рідко	легенева емболія, тромбоз вен
<i>З боку дихальної системи</i>	
Часто	диспное, фаринголарингеальний біль, кашель, епістаксис, закладеність носа
Нечасто	аспіраційна пневмонія, легеневий застій, погіршення прохідності дихальних шляхів, хрипи, свистяче дихання, дисфонія, розлади дихання
Рідко	синдром нічного апное, гіпервентиляція
<i>З боку травної системи</i>	
Часто	біль у животі, дискомфорт у животі, блювання, нудота, запор, діарея, диспепсія, сухість у роті, зубний біль
Нечасто	нетримання калу, фекалома, гастроентерит, дисфагія, здуття живота
Рідко	панкреатит, обструкція шлунково-кишкового тракту, набряк язика, хейліт
Дуже рідко	непрохідність кишечника
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	
Нечасто	підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня гамма-глутаміл-трансферази, підвищення рівня печінкових ферментів
Рідко	жовтяниця
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Часто	висипання, еритема

Нечасто	кропив'янка, свербіж, алопеція, гіперкератоз, екзема, сухість шкіри, зміна кольору шкіри, акне, себорейний дерматит, захворювання шкіри, пошкодження шкіри
Рідко	медикаментозні висипання, лупа
Дуже рідко	ангіоневротичний набряк
З боку кістково-м'язової системи	
Часто	м'язові спазми, м'язово-скелетний біль, біль у спині, артралгія
Нечасто	підвищення рівня креатинфосфокінази, порушення постави, скутість суглобів, набрякання суглобів, м'язова слабкість, біль у шиї
Рідко	рабдоміоліз
З боку сечовидільної системи	
Часто	нетримання сечі
Нечасто	полакіурія, затримка сечі, дизурія
Вагітність, післяпологовий період та неонатальні стани	
Дуже рідко	екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни препарату у новонароджених ^c
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Нечасто	еректильна дисфункція, порушення еякуляції, аменорея, порушення менструального циклу ^d , гінекомастія, галакторея, статева дисфункція, біль у молочних залозах, вагінальні виділення
Рідко	пріапізм ^c , затримка менструації, нагрубання молочних залоз, збільшення молочних залоз, виділення з молочних залоз
Загальні розлади	
Часто	набряк ^d , лихоманка, біль у грудній клітці, астенія, втома, біль
Нечасто	набряк обличчя, озноб, підвищення температури тіла, порушення ходи, спрага, дискомфорт у грудях, гарячка, незвичні відчуття, дискомфорт
Рідко	гіпотермія, зниження температури тіла, відчуття холоду у кінцівках, синдром відміни препарату, ущільнення ^c
Ушкодження та отруєння	
Часто	падіння
Нечасто	біль після хірургічних втручань

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

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

^c Не відмічалось у клінічних дослідженнях Риспетрилу, однак було виявлено протягом постмаркетингового спостереження.

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

Дистонія включає дистонію, гіпертонію, кривошию, мимовільні м'язові скорочення, міогенні

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

-

Побічні реакції паліперидону

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

Побічні реакції, властиві антипсихотичним лікарським засобам

Подовження інтервалу QT

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

Венозна тромбоемболія

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

Збільшення маси тіла

Порівняння кількості пацієнтів, які застосовували Риспетрил, та пацієнтів, які застосовували плацебо та мали збільшення маси тіла на 7 % у плацебоконтрольованих дослідженнях тривалістю від 6 до 8 тижнів, показали статистично значущу різницю у частоті випадків збільшення маси тіла у групі пацієнтів, які приймали Риспетрил (18 %), порівняно з такою у пацієнтів, що застосовували плацебо (9 %). У ході 3-тижневих плацебоконтрольованих досліджень у дорослих пацієнтів з гострою манією частота збільшення маси тіла на ≥ 7 % була порівнянною з такою у групі, що приймала Риспетрил (2,5 %), та у групі, що приймала плацебо (2,4 %), та була дещо вищою у групі активного контролю (3,5 %).

У популяції дітей з порушеннями поведінки протягом довготривалих досліджень маса тіла пацієнтів збільшувалась у середньому на 7,3 кг після 12 місяців лікування.

Очікуване збільшення маси тіла для дітей з нормальною масою тіла у віці 5-12 років – від 3 до 5 кг на рік. Починаючи з 12 років збільшення маси тіла для дівчат залишається від 3 до

5 кг на рік, тоді як хлопці набирають у середньому 5 кг на рік.

Додаткова інформація щодо особливих категорій пацієнтів

Побічні реакції у пацієнтів літнього віку з деменцією або у дітей, про які повідомлялось з більшою, ніж у 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 такі побічні реакції повідомлялося з частотою $\geq 5\%$ у пацієнтів літнього віку з деменцією та з щонайменше з удвічі вищою частотою, ніж у інших категорій дорослих пацієнтів: інфекції сечовивідних шляхів, периферичний набряк, летаргія та кашель.

Діти.

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

Побічні реакції, що спостерігалися у дітей (віком від 5 до 17 років) з частотою $\geq 5\%$ та зі щонайменше удвічі вищою частотою, ніж у дорослих пацієнтів: сонливість/седація, втома, головний біль, підвищення апетиту, блювання, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, абдомінальний біль, запаморочення, кашель, пірексія, тремор, діарея та енурез. Вплив тривалого лікування рисперидом на статеве дозрівання і ріст вивчені недостатньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Вміст допоміжних речовин.

Містить оранжево-жовтий S (E 110). Може викликати алергічні реакції.

Термін придатності. 5 років

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °C, в оригінальній упаковці.

Упаковка.

Таблетки по 1, 2, 4 мг по 60 таблеток у флаконах.

Таблетки по 2 мг по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк. / Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4 Canada.