

## **Склад**

*діюча речовина:* рисперидон;

1 мл розчину містить рисперидону 1 мг;

*допоміжні речовини:* кислота бензойна (Е 210), кислота винна, вода очищена.

## **Лікарська форма**

Розчин оральний.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина без видимих включень.

## **Фармакотерапевтична група**

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X08.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.* Рисперидон — це селективний моноамінергічний антагоніст з унікальними властивостями. Він виявляє високу спорідненість до серотонінергічних 5-HT<sub>2</sub>- та дофамінергічних D<sub>2</sub>-рецепторів. Також рисперидон зв'язується з α<sub>1</sub>-адренергічними рецепторами та з меншою афінністю — з H<sub>1</sub>-гістамінергічними та α<sub>2</sub>-адренергічними рецепторами. Рисперидон не виявляє спорідненості до холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним D<sub>2</sub>-антагоністом, що пов'язують з його ефективністю щодо продуктивної симптоматики шизофренії, він не викликає значного пригнічення моторної активності та меншою мірою індукує каталепсію порівняно з класичними нейролептиками. Збалансований центральний серотоніновий та дофаміновий антагонізм зменшує схильність до екстрапірамідних побічних ефектів і розширює терапевтичний вплив щодо негативних та афективних симптомів шизофренії.

*Фармакокінетика.* При метаболізмі рисперидону утворюється 9-гідроксирисперидон, фармакологічна активність якого подібна до вихідної сполуки.

*Всмоктування.* Після перорального прийому рисперидон повністю всмоктується, пікові концентрації у плазмі крові досягаються за 1-2 години, у пацієнтів літнього віку — у межах 2-3 годин. Абсолютна біодоступність після перорального застосування рисперидону становить 70 % (CV = 25 %). На всмоктування препарату не впливає вживання їжі, тому рисперидон можна застосовувати

незалежно від вживання їжі. Абсолютна біодоступність становить 66 % у швидких метаболізаторів та 82 % — у повільних.

*Розподіл.* Рисперидон швидко розподіляється в організмі. Об'єм розподілу становить 1–2 л/кг. У плазмі крові рисперидон зв'язується з альбуміном та кислим  $\alpha_1$ -глікопротеїном. Зв'язування рисперидону з білками плазми крові становить 90 %, а 9-гідроксирисперидону — 77 %. Рівноважна концентрація рисперидону у більшості пацієнтів досягається протягом 1 дня. Рівноважна концентрація 9-гідроксирисперидону досягається за 4–5 діб.

*Біотрансформація та виведення.* Метаболізм рисперидону відбувається за участі CYP2D6 до 9-гідроксирисперидону, фармакологічна активність якого подібна до рисперидону. Разом ці дві сполуки 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 нижчі концентрації рисперидону та вищі концентрації 9-гідроксирисперидону, ніж у повільних метаболізаторів, фармакокінетика рисперидону і 9-гідроксирисперидону (тобто активної антипсихотичної фракції) після одноразового та багаторазового прийому подібна для швидких та повільних метаболізаторів цитохрому CYP2D6. Іншим шляхом метаболізму рисперидону є N-дезалкілування. Дослідження *in vitro* на мікосоммах 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 і CYP3A5. За тиждень після прийому лікарського засобу 70 % дози виводиться із сечею, 14 % — із калом. Концентрація рисперидону і 9-гідроксирисперидону у сечі дорівнює 35–45 % від прийнятої дози. Решта — це неактивні метаболіти. Після перорального прийому пацієнтами із психозом період напіввиведення рисперидону становить 3 години. Період напіввиведення 9-гідроксирисперидону та активної антипсихотичної фракції становить 24 години, а у пацієнтів літнього віку — 34 години.

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

*Пацієнти літнього віку та пацієнти з порушенням функції нирок, печінки.* Фармакокінетичні дослідження одноразового перорального прийому рисперидону пацієнтами літнього віку показали в середньому на 43 % вищу концентрацію активної антипсихотичної фракції у плазмі крові, на 38 % довший період напіввиведення та знижений на 30 % кліренс активної антипсихотичної

фракції. У дорослих пацієнтів із помірною нирковою недостатністю кліренс активної антипсихотичної фракції становив ~ 48 % від значення кліренсу у молодих здорових добровольців. У дорослих пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю кліренс активної антипсихотичної фракції становив ~ 31 % від значення кліренсу у молодих здорових добровольців. Період напіввиведення активної фракції становив 16,7 години у дорослих пацієнтів, 24,9 години — у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (або ~ у 1,5 раза довше, ніж у дорослих пацієнтів) та 28,8 години — у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (~ у 1,7 раза довше, ніж у дорослих пацієнтів). Концентрації рисперидону в плазмі крові були нормальними у пацієнтів із печінковою недостатністю, але середня вільна фракція рисперидону у плазмі крові була збільшена на 37,1 %. Кліренс після перорального застосування та період напіввиведення рисперидону і його активних метаболітів у дорослих пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю суттєво не відрізнялися від цих параметрів у здорових добровольців.

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

*Стать, расова приналежність та тютюнопаління.* Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив явного впливу статі, раси або тютюнопаління на фармакокінетику рисперидону та його активної антипсихотичної фракції.

## **Показання**

- Лікування шизофренії;
- лікування маніакальних епізодів від помірного до тяжкого ступеня при біполярних розладах;
- короткочасне лікування (до 6 тижнів) вираженої агресії у пацієнтів із деменцією альцгеймерівського типу від помірного до тяжкого ступеня при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим та при відсутності відповіді на нефармакологічні методи лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»);
- симптоматичне короткострокове лікування (до 6 тижнів) вираженої агресії при розладах поведінки у дітей від 5 років та підлітків з розумовим розвитком нижче середнього або розумовою відсталістю, діагностованою за критеріями DSM-IV, у яких тяжкість агресивної або іншої деструктивної поведінки вимагає фармакологічного лікування. Фармакологічне лікування повинно бути невід'ємною частиною комплексної програми лікування, що включає психологічну підтримку та виховні заходи. Рекомендується, щоб рисперидон призначався фахівцем у галузі дитячої неврології, дитячої та

підліткової психіатрії або лікарем, який має досвід лікування поведінкових порушень у дітей та підлітків.

## **Протипоказання**

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

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

### Фармакодинамічні взаємодії

*Лікарські засоби, здатні подовжувати інтервал QT.* Як і з іншими антипсихотичними засобами, рекомендується дотримуватися обережності при призначенні препарату Рисперидон-Тева разом із лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, зокрема з антиаритмічними препаратами (хінідином, дизопірамідом, прокаїнамідом, пропафеноном, аміодароном, соталолом), трициклічними антидепресантами (амітриптиліном), тетрациклічними антидепресантами (мапротиліном), певними антигістамінами, іншими антипсихотичними засобами, певними протималарійними засобами (зокрема хініном та меффлохіном) і препаратами, що порушують електролітний баланс (викликають гіпокаліємію, гіпомагніємію), викликають брадикардію, а також із препаратами, які гальмують печінковий метаболізм рисперидону. Наведений перелік орієнтовний і не є вичерпним.

*Лікарські засоби центральної дії та алкоголь.* Через підвищений ризик седативного ефекту рисперидон застосовують з обережністю у комбінації з речовинами, що впливають на ЦНС, такими як алкоголь, опіати, антигістаміни та бензодіазепіни.

*Леводопа та агоністи допаміну.* Рисперидон-Тева може мати антагоністичну дію до леводопи та інших антагоністів допаміну. Якщо така комбінація все ж необхідна, особливо у термінальній стадії хвороби Паркінсона, призначають мінімальну ефективну дозу кожного препарату.

*Лікарські засоби з гіпотензивною дією.* Постмаркетинговий нагляд виявив клінічно значущу артеріальну гіпотензію при одночасному застосуванні рисперидону та гіпотензивних препаратів.

*Психостимулятори.* Одночасне застосування психостимуляторів (зокрема метилфенідату) із рисперидоном може призвести до появи екстрапірамідних симптомів при зміні дозування одного або обох лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

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

#### Фармакокінетичні взаємодії

Вживання їжі не впливає на абсорбцію рисперидону.

Рисперидон переважно метаболізується за допомогою CYP2D6 і меншою мірою — CYP3A4. Рисперидон і його активний метаболіт 9-гідроксирисперидон є субстратами Р-глікопротеїну (Р-гр). Речовини, що змінюють активність CYP2D6 або потужні інгібітори чи індуктори CYP3A4 та/або активності Р-гр, можуть впливати на фармакокінетику активної антипсихотичної фракції рисперидону.

*Потужні інгібітори CYP2D6.* При супутньому застосуванні рисперидону із потужним інгібітором CYP2D6 можливе збільшення концентрації рисперидону в плазмі крові, проте концентрація активної антипсихотичної фракції підвищується не так суттєво. При застосуванні високих доз потужного інгібітора CYP2D6 може збільшуватися концентрація активної антипсихотичної фракції рисперидону (наприклад, пароксетину, див. далі). Очікується, що інші інгібітори CYP2D6, наприклад хінідин, також здатні аналогічним чином впливати на плазмові концентрації рисперидону. На початку або при припиненні одночасного застосування пароксетину, хінідину або іншого сильного інгібітора CYP2D6, особливо у високих дозах, лікар повинен переглянути дозу рисперидону.

*Інгібітори CYP3A4 та/або Р-гр.* При супутньому застосуванні рисперидону із потужними інгібіторами CYP3A4 та/або Р-гр можливе значне підвищення концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону в плазмі крові. На початку або при припиненні одночасного застосування ітраконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 та/або Р-гр лікар повинен переглянути дозу рисперидону.

*Індуктори CYP3A4 та/або Р-гр.* При супутньому застосуванні рисперидону із потужними індукторами CYP3A4 та/або Р-гр можливе зниження концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону в плазмі. На початку або при припиненні застосування карбамазепіну чи інших сильних індукторів CYP3A4 та/або Р-гр лікар повинен переглянути дозу рисперидону. Ефект індукторів

CYP3A4 проявляється залежно від часу, при цьому максимальний ефект досягається щонайменше через 2 тижні після початку застосування. Аналогічним чином, після припинення лікування індукція CYP3A4 може зберігатися впродовж щонайменше 2 тижнів.

*Лікарські засоби, що значною мірою зв'язуються з білками плазми.* При застосуванні рисперидону разом із лікарськими засобами, що значною мірою зв'язуються з білками плазми, не відбувається клінічно значимого заміщення одного лікарського засобу на інший у зв'язках з білками плазми. У разі супутнього застосування декількох лікарських засобів необхідно ознайомитися з інструкціями для медичного застосування таких засобів щодо шляхів метаболізму та можливої потреби у коригуванні доз.

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

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

#### Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику рисперидону

*Антибактеріальні лікарські засоби.* Еритроміцин, помірний інгібітор CYP3A4 та інгібітор P-гр, не змінює фармакокінетику рисперидону та його активної антипсихотичної фракції. Рифампіцин, потужний індуктор CYP3A4 та індуктор P-гр, знижує концентрацію активної антипсихотичної фракції у плазмі.

*Антихолінестеразні засоби.* Донепезил і галантамін, субстрати CYP2D6 і CYP3A4, не виявляють клінічно значимого ефекту на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

*Протиепілептичні засоби.* Карбамазепін, потужний індуктор CYP3A4 та індуктор P-гр, знижує концентрацію активної антипсихотичної фракції рисперидону в плазмі. Подібний ефект може спостерігатися при застосуванні фенітоїну та фенобарбіталу, які також є індукторами CYP3A4 і P-гр. Топірамаат помірно знижує біодоступність рисперидону та не впливає на біодоступність активної антипсихотичної фракції. Отже, малоімовірно, що ця взаємодія може спричинити клінічно значимий ефект.

*Противірибкові лікарські засоби.* Ітраконазол, потужний інгібітор CYP3A4 та інгібітор P-гр, у дозі 200 мг/добу збільшує концентрацію в плазмі активної антипсихотичної фракції рисперидону, застосованого в дозі 2–8 мг/добу, приблизно на 70 %. Кетоконазол, потужний інгібітор CYP3A4 та інгібітор P-гр, у дозі 200 мг/добу збільшує концентрацію рисперидону в плазмі і знижує

концентрацію 9-гідроксирисперидону в плазмі.

*Антипсихотичні лікарські засоби.* Фенотіазини можуть збільшувати концентрацію рисперидону в плазмі крові, однак не впливають на концентрацію активної антипсихотичної фракції.

*Противірусні лікарські засоби.* Інгібітори протеази: дані досліджень відсутні, оскільки ритонавір є сильним інгібітором CYP3A4 і слабким інгібітором CYP2D6, ритонавір та інгібітори протеази, підсилені ритонавіром, можуть збільшувати концентрацію активної антипсихотичної фракції рисперидону.

*Бета-блокатори.* Деякі бета-блокатори можуть підвищувати концентрацію рисперидону в плазмі крові без впливу на концентрацію активної антипсихотичної фракції.

*Блокатори кальцієвих каналів.* Верапаміл, помірний інгібітор CYP3A4 та інгібітор P-gp, збільшує концентрацію рисперидону і активної антипсихотичної фракції у плазмі крові.

*Засоби для лікування шлунково-кишкового тракту.* Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів: циметидин і ранітидин, слабкі інгібітори CYP2D6 і CYP3A4, збільшують біодоступність рисперидону з незначним збільшенням біодоступності активної антипсихотичної фракції.

*СІЗЗС та трициклічні антидепресанти.* Флуоксетин, потужний інгібітор CYP2D6, збільшує концентрацію рисперидону в плазмі і незначною мірою концентрацію активної антипсихотичної фракції. Пароксетин, потужний інгібітор CYP2D6, збільшує концентрацію рисперидону в плазмі, однак у дозах до 20 мг/добу менше, ніж концентрацію активної антипсихотичної фракції. Проте вищі дози пароксетину можуть спричинити підвищення концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону. Трициклічні антидепресанти можуть збільшувати концентрацію рисперидону в плазмі крові, однак не впливають на концентрацію активної антипсихотичної фракції. Амітриптилін не впливає на фармакокінетику рисперидону або активної антипсихотичної фракції. Сертралін, слабкий інгібітор CYP2D6, а флувоксамін — слабкий інгібітор CYP3A4, у дозах до 100 мг/добу не пов'язуються з клінічно значимими змінами концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону. Однак дози сертраліну або флувоксаміну вище 100 мг/добу можуть призводити до збільшення концентрації активної антипсихотичної фракції рисперидону.

#### Вплив рисперидону на фармакокінетику інших лікарських засобів

*Протиепілептичні засоби.* Рисперидон не продемонстрував клінічно значимого впливу на фармакокінетику вальпроату або топірамату.

*Антипсихотичні лікарські засоби.* Арипіпразол, субстрат CYP2D6 і CYP3A4: рисперидон у формі таблеток або ін'єкцій не впливає на сукупну фармакокінетику арипіпразолу та його активного метаболіту, дегідроарипіпразолу.

*Глікозиди наперстянки.* Рисперидон не продемонстрував клінічно значимого впливу на фармакокінетику дигоксину.

*Літій.* Рисперидон не продемонстрував клінічно значимого впливу на фармакокінетику літію.

*Одночасне застосування рисперидону з фуросемідом.* Див. розділ «Особливості застосування» щодо підвищення летальності серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які одночасно отримують фуросемід.

## **Особливості щодо застосування**

### Пацієнти літнього віку з деменцією

*Підвищений рівень смертності.* Метааналіз 17 випробувань атипкових антипсихотичних засобів у контрольованих умовах (також і рисперидону) виявив підвищений, порівняно з плацебо, рівень смертності серед пацієнтів літнього віку з деменцією при їх лікуванні атипковими антипсихотиками. Випробування рисперидону у цій групі пацієнтів за схемою «плацебо-контроль» виявили частоту випадків смертності у групі рисперидону 4,0 % порівняно з 3,1 % у групі плацебо. Діагностичне відношення шансів (95 % довірчий інтервал) становило 1,21 (0,7; 2,1). Середній вік пацієнтів, які померли, був 86 років (діапазон — 67–100 років). Дані двох великих обсерваційних досліджень свідчать, що пацієнти літнього віку з деменцією, які лікуються традиційними антипсихотичними препаратами, також піддаються дещо вищому ризику летальних наслідків порівняно з пацієнтами, які не отримували антипсихотичних препаратів. Даних для точної оцінки величини ризику недостатньо, причина підвищеного ризику невідома.

*Одночасне застосування з фуросемідом.* У випробуваннях рисперидону за схемою «плацебо-контроль» серед пацієнтів літнього віку з деменцією підвищений рівень смертності спостерігався при одночасному застосуванні фуросеміду з рисперидоном (7,3 %; середній вік 89 років, діапазон 75–97 років), порівняно з пацієнтами, які лікувалися тільки рисперидоном (3,1 %; середній вік 84 роки, діапазон 70–96 років) або фуросемідом (4,1 %; середній вік 80 років, діапазон 67–90 років). Зростання рівня смертності серед пацієнтів при застосуванні комбінації фуросеміду та рисперидону спостерігалось у двох із чотирьох клінічних досліджень. У пацієнтів, які одночасно застосовували



рисперидон з іншими діуретиками, підвищеного рівня смертності зафіксовано не було. Патолофізіологічні механізми подібних змін не виявлені, причина смерті також не була єдиною. Однак слід дотримуватися особливої обережності, призначаючи препарат у таких випадках, після ретельного вивчення потенційних ризиків та терапевтичних переваг таких комбінацій або супутнього прийому з іншими сильними діуретиками. Серед пацієнтів, які приймали разом із рисперидоном інші діуретики, ризик летального наслідку не збільшувався. Незалежно від лікування загальним фактором ризику летального наслідку є дегідратація, що вимагає ретельної її профілактики серед пацієнтів літнього віку з деменцією.

*Цереброваскулярні побічні реакції (ЦВПР).* У ході плацебоконтрольованих клінічних досліджень у пацієнтів із деменцією, які приймали рисперидон, спостерігався приблизно у 3 рази вищий рівень ЦВПР (інсульту та транзиторні ішемічні атаки) з летальним наслідком порівняно з тими, хто отримував плацебо (середній вік — 85 років; діапазон — 73–97 років). Зведені дані 6 плацебоконтрольованих досліджень із застосуванням рисперидону переважно пацієнтами літнього віку з деменцією (віком від 65 років) показали, що ЦВПР (серйозні та нетяжкі, комбіновані) спостерігалися у 3,3 % (33/1009) пацієнтів, які лікувалися рисперидоном, порівняно з 1,2 % (8/712) пацієнтів, які приймали плацебо. Співвідношення між групами рисперидону та плацебо (співвідношення шансів; 95 % ДІ) становило 2,96 (1,34; 7,50). Механізм цього підвищеного ризику невідомий. Підвищений ризик ЦВПР не можна виключати при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами або при лікуванні інших популяцій пацієнтів. Рисперидон слід застосовувати з обережністю пацієнтам із факторами ризику інсульту. Ризик ЦВПР значно вищий у пацієнтів із деменцією змішаного або судинного типу в порівнянні з деменцією Альцгеймера. Тому пацієнтам із деменцією іншого типу (окрім Альцгеймера) не рекомендується застосовувати рисперидон.

Слід оцінити ризик та терапевтичні переваги застосування рисперидону пацієнтам літнього віку з деменцією, враховуючи прогностичні фактори ризику інсульту. Пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, слід попередити щодо необхідності термінового повідомлення про симптоми і ознаки потенційних цереброваскулярних розладів, зокрема про раптову слабкість або оніміння обличчя, рук або ніг, порушення мови або зору. У цьому випадку терміново розглядають усі терапевтичні варіанти, включаючи припинення прийому рисперидону.

При стійкій агресії у пацієнтів із деменцією Альцгеймера від помірного до тяжкого ступеня Рисперидон-Тева призначають лише для короткочасного застосування як доповнення до нефармакологічних заходів при їх

неефективності або обмеженості при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим. Необхідна регулярна оцінка стану пацієнтів і обґрунтування потреби у подальшому лікуванні.

*Ортостатична гіпотензія.* Може спостерігатись ортостатична гіпотензія (особливо на початку лікування), яка зумовлена  $\alpha_1$ -літичною дією рисперидону. Клінічно значуща гіпотензія спостерігалася у постмаркетинговий період при одночасному застосуванні рисперидону та антигіпертензивних засобів. Рисперидон-Тева слід з обережністю застосовувати пацієнтам із відомими серцево-судинними захворюваннями (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, порушення провідності, дегідратація, гіповолемія або цереброваскулярні захворювання). У цих випадках дозу слід поступово коригувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід розглянути можливість зменшення дози при виникненні артеріальної гіпотензії.

*Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз.* При застосуванні антипсихотичних засобів, включаючи рисперидон, повідомлялося про випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. У постмаркетинговий період про випадки агранулоцитозу повідомляли дуже рідко (<1/10000 пацієнтів). Пацієнти, які мали в анамнезі суттєве зниження кількості лейкоцитів або медикаментозно індуковану лейкопенію/нейтропенію, повинні перебувати під наглядом протягом декількох перших місяців лікування, а при перших ознаках клінічно значущого зниження кількості лейкоцитів за відсутності інших причин слід розглянути питання про відміну рисперидону.

Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів із клінічно значущою нейтропенією для виявлення гарячки або симптомів інфекції та негайно забезпечити необхідне лікування у разі появи таких симптомів або ознак. У пацієнтів із тяжкою нейтропенією (<  $1 \times 10^9$ /л) необхідно припинити терапію рисперидоном та контролювати кількість лейкоцитів до повернення до нормальних значень.

*Пізня дискінезія/екстрапірамідні симптоми.* При застосуванні препаратів із властивостями антагоністів дофамінових рецепторів відмічалось виникнення пізньої дискінезії, що характеризується мимовільними ритмічними рухами (переважно язика та/або обличчя). Виникнення екстрапірамідних симптомів є фактором ризику розвитку пізньої дискінезії. При виникненні ознак або симптомів пізньої дискінезії розглядають можливість припинення прийому всіх антипсихотичних засобів. Слід бути обережними при одночасному застосуванні психостимуляторів (наприклад, метилфенідату) і рисперидону, оскільки при коригуванні дози одного або обох лікарських засобів можуть з'явитися екстрапірамідні симптоми (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується поступова відміна лікування психостимуляторами.

*Злоякісний нейролептичний синдром.* При застосуванні класичних нейролептичних лікарських засобів рідко повідомляли про випадки злоякісного нейролептичного синдрому, що характеризується гіпертермією, ригідністю м'язів, нестабільністю вегетативних функцій, порушенням свідомості та підвищенням рівня креатинфосфокінази. Серед інших ознак можуть спостерігатися міоглобінурія (рабдоміоліз) та гостра ниркова недостатність. У разі розвитку злоякісного нейролептичного синдрому припиняють прийом усіх антипсихотичних препаратів, включаючи рисперидон.

*Хвороба Паркінсона та деменція з тільцями Леві.* При призначенні антипсихотичних засобів, включаючи рисперидон, пацієнтам із хворобою Паркінсона або деменцією з тільцями Леві лікарю слід оцінити співвідношення ризику з очікуваними терапевтичними перевагами. Прийом препарату може погіршити перебіг хвороби Паркінсона. Пацієнти із будь-яким із вказаних вище захворювань можуть мати підвищений ризик розвитку нейролептичного злоякісного синдрому, а також підвищену чутливість до антипсихотичних препаратів (сплутаність свідомості, притуплення больової чутливості та нестійкість постави з частими падіннями на додачу до екстрапірамідних симптомів).

*Гіперглікемія та цукровий діабет.* Під час лікування рисперидоном зафіксовано випадки гіперглікемії, цукрового діабету та загострення вже існуючого цукрового діабету. У деяких випадках повідомляли про попередню надмірну масу тіла, що могло бути провокуючим фактором. У зв'язку з цим дуже рідко повідомлялося про випадки кетоацидозу та рідко про розвиток діабетичної коми. Тому рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг згідно із стандартами застосування антипсихотичних лікарських засобів. Пацієнти, які приймають будь-які атипіві антипсихотичні препарати, включно з рисперидоном, повинні перебувати під наглядом з метою виявлення симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнти з цукровим діабетом повинні проходити регулярне обстеження щодо погіршення контролю рівня глюкози.

*Збільшення маси тіла.* При застосуванні рисперидону повідомляли про суттєве збільшення маси тіла. Слід проводити моніторинг маси тіла.

*Гіперпролактинемія.* Гіперпролактинемія є частою побічною реакцією при лікуванні рисперидоном. У пацієнтів з ознаками пролактинзалежних побічних реакцій (гінекомастія, менструальні порушення, відсутність овуляції, порушення фертильності, зниження лібідо, еректильна дисфункція, галакторея)

рекомендується контроль рівня пролактину в плазмі крові. Дослідження культур тканин дають змогу припустити, що ріст клітин у пухлинах молочної залози людини може бути стимульований пролактином. Хоча клінічні та епідеміологічні дослідження не виявили чіткого зв'язку з прийомом антипсихотичних засобів, рекомендується з обережністю призначати рисперидон при лікуванні пацієнтів із відповідним анамнезом. Рисперидон-Тева слід застосовувати з обережністю пацієнтам із гіперпролактинемією або пацієнтам, у яких не виключена наявність пролактинзалежних пухлин.

*Подовження інтервалу QT.* Про випадки подовження інтервалу QT повідомлялося дуже рідко у постмаркетинговий період. Як і у випадку будь-яких інших антипсихотичних засобів, необхідна обережність при призначенні рисперидону пацієнтам із відомими серцево-судинними захворюваннями, подовженням інтервалу QT у сімейному анамнезі, брадикардією та порушеннями електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпомагніємія), оскільки таке лікування може збільшити ризик аритмогенних ефектів. Також необхідно бути обережними при призначенні комбінацій лікарських засобів, які здатні подовжувати інтервал QT.

*Епілептичні напади.* Рисперидон-Тева слід застосовувати з обережністю пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі або з іншими порушеннями, що можуть знижувати судомний поріг.

*Пріапізм.* Унаслідок  $\alpha$ -адренергічних блокувальних ефектів лікування препаратом Рисперидон-Тева може супроводжуватися виникненням пріапізму.

*Регуляція температури тіла.* З антипсихотичними засобами пов'язують порушення здатності організму регулювати основну температуру тіла. Рекомендується відповідна обережність при призначенні рисперидону пацієнтам, якщо вони піддаються впливу умов, що можуть збільшувати основну температуру тіла, наприклад інтенсивні фізичні навантаження, дія високих температур зовнішнього середовища, супутнє лікування засобами з антихолінергічною активністю, стани дегідратації.

*Протиблювотний ефект.* Повідомлялося про протиблювотний ефект рисперидону. Ця властивість може маскувати симптоми передозування деяких лікарських засобів або такі захворювання, як кишкова непрохідність, синдром Рея та пухлина мозку.

*Ниркова та печінкова недостатність.* У пацієнтів з нирковою недостатністю, на відміну від осіб з нормальною функцією нирок, знижується здатність до виведення з організму активної антипсихотичної фракції. У пацієнтів із печінковою недостатністю спостерігається збільшення концентрації вільної

фракції рисперидону в плазмі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Венозна тромбоемболія.* При лікуванні антипсихотичними засобами зафіксовано випадки венозної тромбоемболії. Оскільки пацієнти, які потребують лікування антипсихотичними засобами, часто мають набуті фактори ризику венозної тромбоемболії, перед призначенням препарату Рисперидон-Тева (та під час лікування ним) необхідно ідентифікувати усі фактори ризику венозної тромбоемболії і вжити можливих профілактичних заходів.

*Інтраопераційний синдром атонічної райдужної оболонки (ICAP).* Під час операції з приводу катаракти у пацієнтів, які отримували антагоністи  $\alpha_1$ -адренергічних рецепторів, в тому числі рисперидон, спостерігався ICAP. ICAP підвищує ризик розвитку ускладнень з боку очей під час та після хірургічного втручання. Слід повідомити хірурга-офтальмолога про застосування антипсихотичних лікарських засобів в минулому або у період проведення операції. Потенційна користь від припинення терапії  $\alpha_1$ -адреноблокаторами до проведення операції не встановлена, слід зважити ризик відміни лікування антипсихотичними засобами.

*Діти.* Перед призначенням препарату Рисперидон-Тева дітям чи підліткам з розладом поведінки слід ретельно зважити співвідношення ризик-користь, оцінити фізичні та соціальні причини агресивної поведінки, такі як больові подразники або невідповідна реакція на навколишнє середовище. Заспокійливий ефект рисперидону слід ретельно контролювати у педіатричних пацієнтів через можливі наслідки для здатності до навчання. Зміна часу введення рисперидону може покращити вплив седації на здатність дітей та підлітків концентрувати увагу. Лікування рисперидоном пов'язували з помірним збільшенням маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ). Рекомендується проводити зважування до початку лікування та регулярно контролювати масу тіла в подальшому. Виявлені у довготривалих відкритих розширених дослідженнях зміни росту не виходили за межі очікуваних вікових норм. Вплив тривалого лікування рисперидону на статевий розвиток та зріст достатнім чином не досліджено. Через потенційний вплив тривалої гіперпролактинемії на фізичний та статевий розвиток дітей і підлітків необхідні регулярні клінічні оцінки ендокринологічного стану, що включають дані про зріст, масу тіла, оцінку статевого розвитку, моніторинг перебігу менструальних циклів та інших потенційних пролактинових ефектів.

Результати невеликого післяреєстраційного обсерваційного дослідження продемонстрували, що пацієнти віком 8–16 років, які застосовували рисперидон, були в середньому на 3,0–4,8 см вищими порівняно з пацієнтами, які застосовували інші антипсихотичні препарати. Дані цього дослідження є недостатніми для того, щоб визначити, чи впливає рисперидон на остаточний

зріст у дорослому віці або чи були отримані результати, зумовлені безпосереднім впливом рисперидону на ріст кісток або впливом основного захворювання, або покращенням контролю над основним захворюванням, що призвело до підвищення лінійного росту.

Під час лікування рисперидоном необхідні регулярні обстеження для виявлення екстрапірамідних симптомів та інших рухових розладів. Рекомендації щодо дозування для дітей див. розділ «Спосіб застосування та дози».

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. У дослідженнях на тваринах не було виявлено тератогенної дії рисперидону, проте спостерігалися інші види репродуктивної токсичності. Потенційний ризик для людини невідомий. У новонароджених, матері яких приймали антипсихотичні засоби (зокрема рисперидон) протягом III триместру вагітності, існує ризик виникнення оборотних екстрапірамідних симптомів та/або синдрому відміни препарату. Ці симптоми включають збудженість, гіпертонус, гіпотонус, тремор, сонливість, порушення дихання або проблеми з годуванням. Ці ускладнення можуть бути різної тяжкості та тривалості. Тому слід ретельно спостерігати за станом новонароджених. Рисперидон не рекомендується застосовувати під час вагітності, окрім випадків життєвої необхідності. Якщо необхідно припинити лікування препаратом у період вагітності, не слід робити це раптово.

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

*Фертильність.* Як і інші антагоністи допамінових D<sub>2</sub>-рецепторів, рисперидон підвищує рівень пролактину. Гіперпролактинемія може пригнічувати вироблення гонадотропін-релізінг-гормону в гіпоталамусі й призводити до зниження секреції гіпофізарного гонадотропіну. Це може інгібувати репродуктивну функцію шляхом порушення гонадального стероїдогенезу як у жінок, так і у чоловіків. У доклінічних дослідженнях не спостерігалось жодних відповідних ефектів.

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

Лікарський засіб Рисперидон-Тева може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати зі складними механізмами через потенційну дію на нервову систему та зір. У процесі лікування рекомендується утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, доки не стане відомою індивідуальна чутливість пацієнтів до препарату.

## **Спосіб застосування та дози**

### Дозування

#### Шизофренія

##### *Дорослі*

Рисперидон-Тева можна призначати 1 або 2 рази на добу.

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

Дози, які перевищують 10 мг/добу, не виявили вищої ефективності порівняно з меншими дозами, але вони можуть спричиняти появу екстрапірамідних симптомів. Безпека доз понад 16 мг/добу, не вивчалась, дози, що перевищують цей рівень, застосовувати не рекомендовано.

##### *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.

##### *Діти*

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

#### Маніакальні епізоди при біполярних розладах

##### *Дорослі*

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

Застосування рисперидону у дозі понад 6 мг на добу пацієнтам з маніакальними епізодами не вивчалось.

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

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

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

#### *Діти*

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

#### Короткочасна терапія вираженої агресії у пацієнтів з деменцією альцгеймерівського типу

Рекомендована початкова доза — 0,25 мг 2 рази на добу. За 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 2 рази на добу.

Рисперидон не слід застосовувати довше 6 тижнів пацієнтам з вираженою агресією при хворобі Альцгеймера. Як і при інших видах симптоматичного лікування, при довготривалому застосуванні препарату Рисперидон-Тева необхідно періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії.

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

#### Діти та підлітки віком від 5 до 18 років

#### *Пацієнти з масою тіла $\geq 50$ кг*

Рекомендована початкова доза становить 0,5 мг 1 раз на добу. За 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 1 раз на добу, тоді як інші можуть потребувати 1,5 мг 1 раз на добу.



## *Пацієнти з масою тіла < 50 кг*

Рекомендована початкова доза — 0,25 мг 1 раз на добу. За 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 ніж 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 препарату Рисперидон-Тева необхідно періодично переглядати і коригувати протягом усєї терапії.

## *Діти*

Застосовувати препарат не рекомендовано дітям віком до 5 років.

Пацієнти із захворюваннями печінки та нирок. У пацієнтів із 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.

Рисперидон-Тева потрібно застосовувати з обережністю даній категорії пацієнтів.

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

Спосіб застосування. Рисперидон-Тева призначений для перорального застосування. Їжа не впливає на всмоктування рисперидону. Закінчуючи лікування, рекомендується поступово зменшувати дози. Описувалися поодинокі випадки гострих симптомів відміни після раптового припинення прийому високих доз антипсихотичних медикаментів, у тому числі нудота, блювання, підвищене потовиділення та безсоння. Також можливе відновлення психотичних симптомів і повідомлялося про випадки появи неконтрольованих рухів (наприклад, акатизія, дистонія та дискінезія).

## Спосіб застосування

Рис. 1



Флакони мають кришечку із захистом від дітей. Щоб відкрити, натисніть пластикову кришечку вниз до упору і поверніть проти годинникової стрілки.

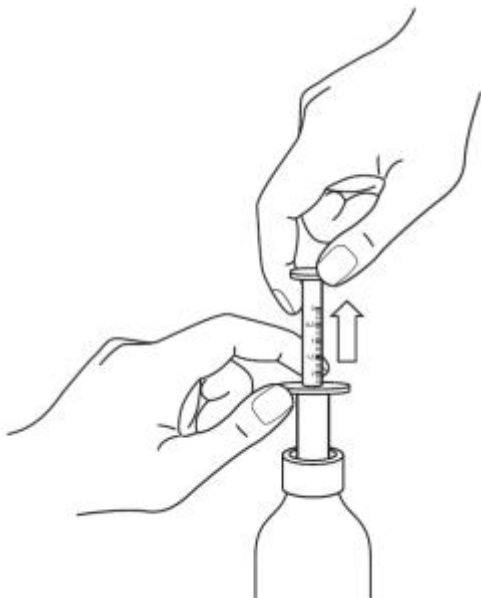


Рис. 2

Вставте дозуючий пристрій у флакон через отвір в адаптері (який підтримує дозатор впродовж заповнення).

Притримуючи нижній обідок дозуючого пристрою, витягніть поршень до необхідної позначки в мілілітрах або міліграмах.

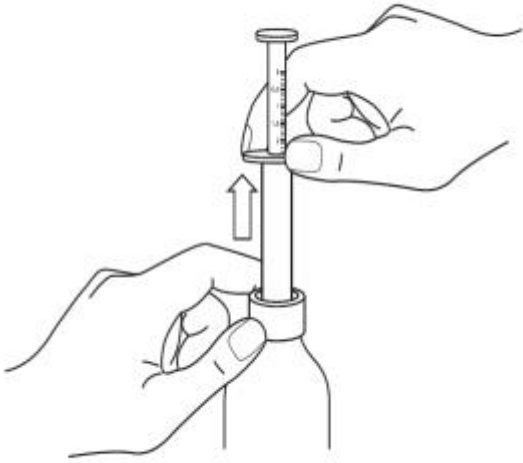


Рис. 3

Притримуючи нижній обідок, вийміть дозуючий пристрій із флакона.

Влийте вміст дозуючого пристрою у будь-який безалкогольний напій, окрім чаю, натискаючи на поршень.

Закрийте флакон та сполосніть дозатор водою.

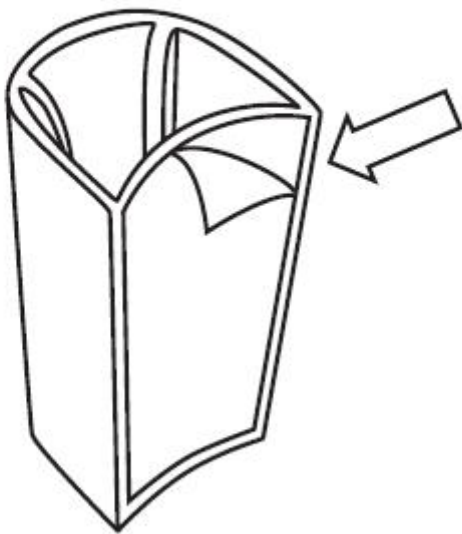


Рис. 4

Картонна коробка містить також адаптер для дозуючого пристрою, який може використовуватися для його зберігання. На боці адаптера, який є увігнутим, знаходиться липка поверхня, яка може бути приєднана до пляшки. Зніміть захисну фольгу з липкої поверхні.

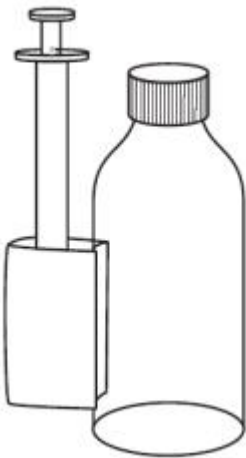


Рис. 5

Притисніть липку поверхню адаптера (великим отвором догори) до нижньої частини пляшки. Тепер можна вставити вимитий дозуючий пристрій у його адаптер.

*Діти.*

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

### **Передозування**

*Симптоми.* Загалом повідомлялося про ознаки та симптоми, які були викликані посиленням проявом вже відомих фармакологічних ефектів рисперидону. Серед них сонливість та седація, тахікардія, артеріальна гіпотензія та екстрапірамідні симптоми. При передозуванні повідомлялося про подовження інтервалу QT і судоми. Про тріпотіння-мерехтіння шлуночків повідомлялося для комбінованого передозування рисперидону з пароксетином. У разі гострого передозування необхідно перевірити можливість прийому кількох препаратів.

*Лікування.* Для забезпечення достатньої оксигенації та вентиляції слід звільнити і підтримувати прохідність дихальних шляхів. Якщо препарат прийнято не більше ніж годину тому, слід розглянути застосування активованого вугілля з проносним засобом. Одразу розпочинають постійний моніторинг серцево-судинної діяльності, що включає безперервну реєстрацію ЕКГ для виявлення

можливих аритмій. Рисперидон не має специфічного антидоту, тому слід застосовувати відповідні підтримувальні заходи. У разі гострого передозування необхідно проаналізувати можливість лікарської взаємодії кількох препаратів. Артеріальну гіпотензію або судинний колапс лікують відповідними заходами, зокрема внутрішньовенними рідинами та/або симпатоміметичними препаратами. У разі гострих екстрапірамідних симптомів призначають антихолінергічні препарати. Слід продовжувати постійне медичне спостереження до повного одужання пацієнта.

## **Побічні ефекти**

Найчастіше повідомляли (частота  $\geq 10\%$ ) про такі небажані реакції, як паркінсонізм, седативний ефект/сонливість, головний біль та безсоння. Дозозалежні побічні реакції включають паркінсонізм та акатизію. 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 представлені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

*Інфекції та інвазії.* Часто: пневмонія, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції вуха, грип. Нечасто: інфекції дихальних шляхів, цистит, очні інфекції, тонзиліт, оніхомікоз, запалення підшкірної клітковини, локалізована інфекція, вірусні інфекції, акародерматит. Рідко: інфекція.

*З боку крові та лімфатичної системи.* Нечасто: нейтропенія, зниження кількості лейкоцитів, тромбоцитопенія, анемія, зниження гематокриту, збільшення кількості еозинофілів. Рідко: агранулоцитоз<sup>C</sup>.

*З боку імунної системи.* Нечасто: гіперчутливість. Рідко: анафілактична реакція<sup>C</sup>.

*З боку ендокринної системи.* Часто: гіперпролактинемія<sup>a</sup>. Рідко: порушення секреції антидіуретичного гормону, присутність глюкози в сечі.

*З боку метаболізму.* Часто: збільшення маси тіла, збільшення апетиту, зниження апетиту. Нечасто: цукровий діабет<sup>b</sup>, гіперглікемія, полідипсія, зниження маси тіла, анорексія, підвищення рівня холестерину в крові. Рідко: водна інтоксикація<sup>C</sup>, гіпоглікемія, гіперінсулінемія<sup>C</sup>, збільшення рівня тригліцеридів у крові. Дуже рідко: діабетичний кетоацидоз.

*З боку психіки.* Дуже часто: безсоння<sup>d</sup>. Часто: розлади сну, ажитація, депресія, тривога. Нечасто: манія, сплутаність свідомості, зниження лібідо, нервозність, жахливі сновидіння. Рідко: кататонія, сомнамбулізм, розлади харчування, пов'язані зі сном, притуплений афект, аноргазмія.

*З боку нервової системи.* Дуже часто: седація/сонливість, паркінсонізм<sup>d</sup>, головний біль. Часто: акатизія<sup>d</sup>, дистонія<sup>d</sup>, запаморочення, дискінезія<sup>d</sup>, тремор. Нечасто: пізня дискінезія, церебральна ішемія, відсутність реакції на подразники, втрата свідомості, пригнічений стан свідомості, судоми<sup>d</sup>, синкопе, психомоторна гіперактивність, розлади рівноваги, порушення координації, постуральне запаморочення, порушення уваги, дизартрія, дисгевзія, гіпестезія, парестезія. Рідко: злюякісний нейролептичний синдром, цереброваскулярний розлад, діабетична кома, ритмічне похитування голови.

*З боку органів зору.* Часто: нечіткість зору, кон'юнктивіт. Нечасто: фотофобія, сухість очей, посилене сльозовиділення, гіперемія очей. Рідко: глаукома, розлади рухів очей, ротаторний ністагм, кірка по краю повіки, синдром атонічної райдужки (інтраопераційний)<sup>c</sup>.

*З боку органів слуху.* Нечасто: вертиго, шум або дзвін у вухах, біль у вухах.

*З боку серця.* Часто: тахікардія. Нечасто: фібриляція передсердь, атріовентрикулярна блокада, розлади провідності, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, брадикардія, відхилення на електрокардіограмі, пальпітація. Рідко: синусова аритмія. Невідомо: синдром постуральної ортостатичної тахікардії.

*З боку судинної системи.* Часто: артеріальна гіпертензія. Нечасто: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи. Рідко: легенева емболія, тромбоз вен.

*З боку дихальної системи.* Часто: задишка, біль у глотці та гортані, кашель, носова кровотеча, закладеність носа. Нечасто: аспіраційна пневмонія, легеневий застій, погіршення прохідності дихальних шляхів, хрипи, свистяче дихання, дисфонія, розлад дихання. Рідко: синдром нічного апное, гіпервентиляція.

*З боку травного тракту.* Часто: абдомінальний біль, абдомінальний дискомфорт, блювання, нудота, запор, діарея, диспепсія, сухість у роті, зубний біль. Нечасто: нетримання калу, каловий конкремент, гастроентерит, дисфагія, метеоризм. Рідко: панкреатит, обструкція шлунково-кишкового тракту, набряк язика, хейліт. Дуже рідко: непрохідність кишечника.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів.* Нечасто: підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня

печінкових ферментів. Рідко: жовтяниця.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини.* Часто: висипання, еритема. Нечасто: кропив'янка, свербіж, алопеція, гіперкератоз, екзема, сухість шкіри, зміна кольору шкіри, акне, себорейний дерматит, захворювання шкіри, ушкодження шкіри. Рідко: медикаментозні висипання, лупа. Дуже рідко: ангіоневротичний набряк. Невідомо: Синдром Стівенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз<sup>c</sup>.

*З боку кістково-м'язової системи.* Часто: м'язові спазми, м'язово-скелетний біль, біль у спині, артралгія. Нечасто: підвищення рівня креатинфосфокінази крові, порушення постави, скутість суглобів, набряк суглобів, м'язова слабкість, біль у шиї. Рідко: рабдоміоліз.

*З боку сечовидільної системи.* Часто: нетримання сечі. Нечасто: полакіурія, затримка сечовиділення, дизурія.

*Вагітність, післяпологовий період та неонатальні стани.* Дуже рідко: синдром відміни препарату у новонароджених<sup>c</sup>.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз.* Нечасто: еректильна дисфункція, порушення еякуляції, аменорея, порушення менструального циклу<sup>d</sup>, гінекомастія, галакторея, сексуальна дисфункція, біль у молочних залозах, відчуття дискомфорту в молочних залозах, піхвові виділення. Рідко: пріапізм<sup>c</sup>, затримка менструації, нагрубання молочних залоз, збільшення молочних залоз, виділення з молочних залоз.

*Загальні розлади.* Часто: набряк<sup>d</sup>, гарячка, біль у грудній клітці, астенія, підвищена втомлюваність, біль. Нечасто: набряк обличчя, озноб, підвищення температури тіла, порушення ходи, спрага, дискомфорт у грудній клітці, нездужання, гарячка, незвичні відчуття, дискомфорт. Рідко: гіпотермія, зниження температури тіла, відчуття холоду у кінцівках, синдром відміни препарату, ущільнення<sup>c</sup>.

*Ушкодження та отруєння.* Часто: падіння. Нечасто: біль після хірургічних втручань.

<sup>a</sup> У певних випадках гіперпролактинемія може призводити до гінекомастії, порушень менструального циклу, аменореї, галактореї, ановуляції, розладу фертильності, еректильної дисфункції, зниження лібідо.

<sup>b</sup> Під час плацебоконтрольованих досліджень зафіксовано цукровий діабет у 0,18 % пацієнтів, які отримували респеридон, порівняно з 0,11 % у групі, де застосовували плацебо. Загальна частота у всіх клінічних випробуваннях

становила 0,43 % у пацієнтів, які приймали рисперидон.

<sup>c</sup> Не відмічалися у клінічних дослідженнях, однак спостерігалися під час постмаркетингового застосування рисперидону.

<sup>d</sup> Можливі такі екстрапірамідні порушення: *паркінсонізм* (гіперсекреція слини, скутість у м'язах та суглобах, паркінсонізм, слинотеча, ригідність на зразок «зубчастого колеса», брадикінезія, гіпокінезія, маскоподібне обличчя, напруженість м'язів, акінезія, ригідність потиличних м'язів, ригідність м'язів, паркінсонічна хода, порушення глабелярного рефлексу, паркінсонічний тремор), *акатизія* (акатизія, неспокій, гіперкінезія та синдром неспокійних ніг), тремор, *дискінезія* (дискінезія, посмикування м'язів, хореоатетоз, атетоз та міоклонус), дистонія. *Дистонія* може проявлятися власне дистонією, гіпертонією, кривошиєю, мимовільними скороченнями м'язів, міогенною контрактурою, блефароспазмом, рухами очних яблук, паралічем язика, тиком (у ділянці обличчя), ларингоспазмом, міотонією, опістотонусом, ротоглотковим спазмом, плевротонусом, спазмом язика та тризмом.

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 безпеки цих препаратів (як пероральних форм, так і ін'єкційних) подібні. Крім зазначених вище побічних реакцій при застосуванні паліперидону повідомлялося про синдром постуральної ортостатичної тахікардії, який може проявлятися також при застосуванні рисперидону.

*Побічні реакції, властиві антипсихотичним лікарським засобам.* Як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, у постмаркетинговому періоді повідомляли про дуже рідкісні випадки *подовження інтервалу QT* при застосуванні рисперидону. Також повідомляли про інші побічні реакції з боку серця при застосуванні антипсихотичних препаратів, що подовжують інтервал QT, такі як шлуночкова аритмія, фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія, раптова смерть, зупинка серця, тріпотіння/мерехтіння.

*Венозна тромбоемболія.* При застосуванні антипсихотичних препаратів повідомлялося про розвиток венозної тромбоемболії, в тому числі легеневої емболії та тромбозу глибоких вен.



*Збільшення маси тіла.* Порівняння кількості пацієнтів, які застосовували рисперидон, та пацієнтів, які застосовували плацебо та мали збільшення маси тіла на  $\geq 7\%$  у плацебоконтрольованих дослідженнях тривалістю від 6 до 8 тижнів, показали статистично значущу різницю у частоті випадків збільшення маси тіла у групі пацієнтів, які приймали рисперидон (18 %) порівняно з такою у пацієнтів, які застосовували плацебо (9 %).

У 3-тижневих плацебоконтрольованих дослідженнях у дорослих пацієнтів з гострою манією частота збільшення маси тіла на  $\geq 7\%$  була співставною з такою у групі пацієнтів, які приймали рисперидон (2,5 %), та у групі пацієнтів, які приймали плацебо (2,4 %), та була дещо вищою у групі активного контролю (3,5 %). У популяції дітей із 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. Нижче наведені побічні реакції, про які серед пацієнтів літнього віку з деменцією та у дітей повідомляли з більш високою частотою, ніж серед дорослих.

*Пацієнти літнього віку з деменцією.* У пацієнтів літнього віку з деменцією повідомлялося про випадки транзиторної ішемічної атаки та інсульту, які спостерігалися протягом клінічних досліджень із частотою 1,4 % та 1,5 % відповідно. 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, сонливість 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) із частотою  $\geq 5\%$  та зі щонайменше удвічі вищою частотою, ніж у дорослих пацієнтів: сонливість/седативний ефект, підвищена втомлюваність, головний біль, посилення апетиту, блювання, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, біль у животі, запаморочення, кашель, гарячка, тремор, діарея та енурез. Вплив тривалого лікування рисперидоном на статеве дозрівання і ріст недостатньо вивчені.

## **Термін придатності**

5 років. Після першого відкриття – 6 місяців.

### **Умови зберігання**

Препарат не потребує спеціальних умов зберігання. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 30 або 100 мл розчину у флаконі; по 1 флакону разом із адаптером і дозуючим пристроєм у коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Меркле ГмбХ.