

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

РІССЕТ®
(RISSET®)

Склад:

діюча речовина: рисперидон;

1 мл розчину містить 1 мг рисперидону;

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 АТХN05A X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рисперидон – це селективний моноамінергічний антагоніст. Він виявляє високу спорідненість до серотонінових 5-HT₂ та дофамінових D₂-рецепторів. Також рисперидон зв'язується із λ-адренорецепторами і меншою мірою – з H₁-гістаміновими та λ₂-адренорецепторами. При цьому рисперидон не має спорідненості до холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним D₂-антагоністом, який знімає симптоми шизофренії, він рідше викликає пригнічення моторної активності і каталепсію, ніж класичні антипсихотики. Збалансований центральний серотоніновий та дофаміновий антагонізм забезпечує меншу схильність до екстрапірамідних побічних ефектів і широку терапевтичну активність відносно негативних та афективних симптомів шизофренії.

Фармакокінетика.

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

Всмоктування

Після перорального прийому відбувається повне всмоктування рисперидону, і пікові концентрації у плазмі крові досягаються за 1-2 години. На всмоктування препарату не впливає прийом їжі, тому рисперидон можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Рівноважна концентрація рисперидону у більшості пацієнтів досягається протягом 1 дня. Рівноважна концентрація 9-гідроксирисперидону досягається за 4-5 діб.

Розподіл

В організмі відбувається швидкий розподіл рисперидону. Об'єм розподілу становить 1-2 л/кг. У плазмі крові рисперидон зв'язується з альбуміном та λ-кислим глікопротеїном. Зв'язування рисперидону з білками плазми крові становить 88 %, а 9-гідроксирисперидону – 77 %.

Біотрансформація та виведення

Метаболізм рисперидону відбувається за участі CYP 2D6 і з утворенням 9-гідроксирисперидону, фармакологічна активність якого подібна до рисперидону. Разом ці дві сполуки утворюють активну антипсихотичну фракцію. CYP 2D6 має генетичний поліморфізм. Екстенсивні метаболізатори CYP 2D6 швидко перетворюють рисперидон на 9-гідроксирисперидон, а слабкі метаболізатори CYP 2D6 здійснюють цей процес повільніше. Хоча екстенсивні метаболізатори забезпечують нижчі концентрації рисперидону і більш високі рівні 9-гідроксирисперидону, ніж слабкі метаболізатори, загальна фармакокінетика рисперидону і 9-гідроксирисперидону (тобто активної антипсихотичної фракції) після одноразового та багаторазового прийому подібна для екстенсивних і слабких метаболізаторів CYP 2D6.

Іншим шляхом метаболізму рисперидону є N-деалкілювання. Рисперидон у клінічних концентраціях не викликає значного гальмування метаболізму препаратів, перетворення яких в організмі відбувається за участю ізоферментів цитохрому P450, включаючи CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 і CYP 3A5. За тиждень після прийому із сечею виводиться 70 % дози, і ще 14 % – з калом. У сечі вміст рисперидону і 9-гідроксирисперидону відповідає 35-45 % від прийнятої дози.

Решта – це неактивні метаболіти. Після перорального прийому пацієнтами з психозом період напіввиведення рисперидону становить 3 години. Період напіввиведення 9-гідроксирисперидону та активної антипсихотичної фракції становить 24 години.

Лінійність

У терапевтичному діапазоні доз плазмові концентрації рисперидону пропорційні величині дози.

Літній вік, ниркова або печінкова недостатність

Дослідження одноразових доз у осіб літнього віку виявило високі плазмові концентрації активної антипсихотичної фракції, уповільнення виведення і зниження кліренсу активної фракції на 30 %. У пацієнтів із нирковою недостатністю спостерігалось підвищення плазмових концентрацій активної антипсихотичної фракції і послаблення її кліренсу у середньому на 60 %. У пацієнтів із печінковою недостатністю плазмові концентрації рисперидону були в нормі, але значення вільної фракції рисперидону у плазмі крові зростали приблизно на 35 %.

Пацієнти педіатричної групи

Фармакокінетика рисперидону, 9-гідроксирисперидону та активної антипсихотичної фракції у дітей так ж сама, як і у дорослих.

Стать, раса та тютюнопаління

Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив виразного впливу статі, раси або тютюнопаління на фармакокінетику рисперидону та його 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;
- короточасне лікування вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим;
- лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах (допоміжна терапія у комбінації з нормотиміками як початкове лікування або як монотерапія на період тривалістю до 12 тижнів);
- симптоматичне лікування розладів соціальної поведінки, зухвалих опозиційних розладів або інших розладів соціальної поведінки у дітей, підлітків та дорослих 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).

Противоказання.

Підвищена чутливість до активної субстанції або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як і з іншими антипсихотичними засобами, рекомендується обережність при призначенні Риссету® разом із медикаментозними препаратами, що відомі здатністю збільшувати інтервал QT, зокрема з антиаритмічними препаратами класу Ia (хінідин, дизопірамід, прокаїнамід), антиаритмічними препаратами класу III (зокрема аміодарон, соталол), трициклічними антидепресантами (зокрема амітриптилін), тетрациклічними антидепресантами (зокрема мапротилін), певними антигістамінами, іншими антипсихотичними засобами, певними протималярійними засобами (хінін та мефлоквін) і препаратами, що порушують електролітний баланс (викликають гіпокаліємію, гіпомагніємію), викликають брадикардію, а також ліками, які гальмують метаболізм Риссету® у печінці. Наведений перелік орієнтовний і не є вичерпним.

Можливість впливу Риссету® на інші лікарські препарати

Через високий ризик надмірного седативного ефекту рисперидон застосовують з обережністю при одночасному застосуванні з речовинами, що впливають на ЦНС, такими як алкоголь, опіати, антигістаміни та бензодіазепіни. Риссет® може мати антагоністичну дію на терапевтичний ефект леводопи, інші агоністи допаміну. Якщо така комбінація все ж необхідна, призначають мінімальну ефективну дозу кожного препарату, особливо на кінцевій стадії хвороби Паркінсона.

Потсмаркетинговий нагляд виявив клінічно значущу артеріальну гіпотензію при одночасному застосуванні Риссету® з гіпотензивними препаратами.

Риссет® не показав клінічно значущого впливу на фармакокінетику літію, вальпроату, дигоксину або топірамату.

Можливість впливу інших лікарських препаратів на Риссет®

Карбамазепін виявив здатність зменшувати плазмові рівні антипсихотичної фракції рисперидону. Подібні ефекти можуть спостерігатися, зокрема, і для рифампіцину, фенітоїну та фенобарбіталу, разом із стимуляцією печінкової ферментної системи СYP 3A4 і P-глікопротеїну. При призначенні або припиненні прийому карбамазепіну та інших стимуляторів печінкових ферментів СYP 3A4/P-глікопротеїну (P-gp) лікарю необхідно переглянути дозу Риссету®.

Інгібітори СYP 2D6 флуоксетин та пароксетин збільшують плазмову концентрацію Риссету®, але активна антипсихотична фракція збільшується не так суттєво. Очікується, що інші інгібітори СYP 2D6, наприклад хінідин, також здатні аналогічним чином впливати на плазмові концентрації Риссету®. При призначенні або припиненні супутнього прийому флуоксетину чи пароксетину лікарю необхідно переглянути дозу Риссету®.

Інгібітор СYP 3A4/P-gp верапаміл збільшує плазмову концентрацію Риссету®.

Галантамін та донепезил не демонстрували клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону і його активної антипсихотичної фракції.

Фенотіазин, трициклічні антидепресанти та деякі β-блокатори можуть збільшувати плазмову концентрацію рисперидону, але неактивної антипсихотичної фракції. Амїтриптилін не впливає на фармакокінетику рисперидону та його активної антипсихотичної фракції. Циметидин та ранітидин посилюють біологічну доступність рисперидону при лише приграничному впливі на активну антипсихотичну фракцію. Інгібітор СYP 3A4 еритроміцин не впливає на фармакокінетику рисперидону та його активної антипсихотичної фракції. Комбінаційне застосування психостимуляторів (зокрема метилфенілату) з рисперидоном серед дітей та підлітків не змінювало фармакокінетику і ефективність рисперидону.

Паралельний прийом рисперидону перорально з паліперидоном не рекомендується, оскільки паліперидон є активним метаболітом рисперидону і комбінація цих двох препаратів може призвести до надмірної сумарної дії активної антипсихотичної фракції.

Прийом їжі не впливає на абсорбцію препарату.

Продемонстровано, що фармакокінетичні показники літію значно не змінюються, якщо нейролептик, що застосовується одночасно, змінюється Риссетом® у дозі 3 мг 2 рази на добу. Сумісність рисперидону з літієм не досліджувалася. При одночасному застосуванні нейролептиків та літію спостерігалися випадки екстрапірамідних розладів та зловиясного нейролептичного синдрому. Частіше повідомлялося про випадки екстрапірамідних розладів та гіперкінезії при застосуванні літію з нейролептиками, ніж окремо літію.

Риссет® не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику вальпроату та дигоксину.

Топірамат значно знижує біодоступність рисперидону, проте зовсім трохи знижує біодоступність активної антипсихотичної фракції.

Клоназепам, габапентин, ламотриджин, метилфенілат. Зважаючи на фармакокінетику рисперидону та зазначених діючих речовин взаємодії між ними не очікується. Хоча відповідних досліджень не проводилося. Ризики застосування Риссету® одночасно з іншими лікарськими засобами систематично не вивчалися. Теоретично можливі взаємодії з усіма активними речовинами, які чинять дію на центральну нервову систему. Поки немає даних додаткових досліджень. Слід бути обережними при призначенні рисперидону одночасно з іншими лікарськими засобами.

Інформацію щодо підвищеного летального наслідку при одночасному застосуванні з фуросемідом у пацієнтів літнього віку з деменцією див. у розділі «Особливості застосування».

Особливості застосування.

Пацієнти літнього віку з деменцією.

Метааналіз 17 випробувань атипичних антипсихотичних засобів у контрольованих умовах (також і рисперидону) виявив підвищену, порівняно з плацебо, летальність серед пацієнтів літнього віку із деменцією при їх лікуванні активними препаратами. Випробування рисперидону у цій популяції за схемою «плацебо-контроль» виявив ризик летального наслідку у групі рисперидону 4,0 % порівняно з 3,1 % у групі плацебо. Середній вік (діапазон) пацієнтів з летальним наслідком становив 86 років (67-100).

Цереброваскулярні небажані реакції (ЦВПД).

Рисперидон слід застосовувати з обережністю серед пацієнтів із факторами ризику інсульту.

Ризик ЦВПД достовірно вищий у пацієнтів із деменцією змішаного або васкулярного типу, ніж у хворих на деменцію Альцгеймера. Тому пацієнтів із деменцією іншого типу (не Альцгеймера) не рекомендується лікувати Риссетом®.

Лікарю слід оцінити ризики та терапевтичні переваги застосування рисперидону серед пацієнтів літнього віку із деменцією, враховуючи прогностичні фактори ризику інсульту у конкретного пацієнта. Пацієнтів та їх оточення необхідно попередити про необхідність термінового повідомлення симптомів і ознак потенційних ЦВПД, зокрема про раптову слабкість або оніміння обличчя, рук чи ніг, порушення мови чи зору. У цьому випадку терміново розглядають усі терапевтичні варіанти, включаючи припинення прийому препарату.

При стійкій агресії у пацієнтів із деменцією Альцгеймера Риссет® призначений лише для короткочасного застосування для доповнення нефармакологічних заходів при їх неефективності або обмеженості за умови відсутності потенційної небезпеки для самого пацієнта чи його оточення.

Необхідна регулярна переоцінка стану пацієнтів і обґрунтування потреби у подальшому лікуванні.

Одночасне застосування з фуросемідом.

У випробуваннях рисперидону за схемою «плацебо-контроль» серед пацієнтів літнього віку з деменцією вищий ризик летального наслідку спостерігався при одночасному застосуванні фуросеміду з рисперидоном (7,3 %; середній вік 89 років, діапазон 75-97), порівняно з пацієнтами, які лікувалися тільки рисперидоном (3,1 %; середній вік 84 роки, діапазон 70-96) або фуросемідом (4,1 %; середній вік 80 років, діапазон 67-90). Зростання летальності пацієнтів на комбінації фуросемід плюс рисперидон спостерігалось у двох з чотирьох випробувань. Одночасний прийом рисперидону разом з іншими сечогінними (головним чином низькодозові тiazидні діуретики) не був пов'язаний із подібними змінами.

Патофізіологічні механізми подібних змін не виявлені та були відсутні закономірності причин цих летальних випадків. Тому необхідна обережність і призначати лікування необхідно лише 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.

Діти.

Перед призначенням Риссету® 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 Риссет® дітям з такими показаннями віком до 5 років.

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

Доступні дані щодо дітей базуються на клінічних дослідженнях тривалістю 1 рік. Ці дані показують, що не відбувається впливу на ріст та розвиток. Вплив на ріст та розвиток при лікуванні тривалістю більше одного року невідомий. Тому слід проводити клінічний моніторинг ендокринної системи, включаючи вимірювання зросту та маси тіла, контроль статевого розвитку, потенційних пролактинзалежних ефектів, дослідження екстрапірамідних симптомів та інших рухових розладів.

Дітям із кондуктивним розладом призначати Риссет® слід лише після ретельного вивчення фізико-соціальних причин агресивної поведінки (наприклад біль чи невідповідність вимогам оточення).

Через можливий вплив на здатність до навчання у цій популяції необхідний ретельний моніторинг седативного ефекту препарату. Час прийому Риссету® необхідно вибрати таким чином, щоб оптимізувати вплив седативного ефекту на здатність концентрації уваги дітей та підлітків.

Лікування препаратом пов'язували з помірним збільшенням ваги тіла та індексу маси тіла (ІМТ). Виявлені у довготривалих відкритих продовжених дослідженнях зміни фізичного розвитку не виходили за межі очікуваних вікових норм. Вплив тривалого лікування Риссетом® на статевий та фізичний розвиток 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, вагу тіла, оцінку статевого розвитку, моніторинг перебігу менструальних циклів та інших потенційних пролактинових ефектів.

Під час лікування рисперидоном необхідні регулярні обстеження екстрапірамідних симптомів та інших рухових розладів.

Сонливість.

Повідомлялося про часту сонливість 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, минала самостійно, середня тривалість становила 16 днів. Для пацієнтів із сонливістю може бути доцільною зміна режиму дозування.

Ортостатична гіпотензія.

Може спостерігатись ортостатична гіпотензія (особливо на початку лікування), яка зумовлена α-адреноблокуючою дією рисперидону. Риссет® 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.

Повідомлялося про поодинокі випадки подовження інтервалу QT. Як і у випадку будь-яких інших антипсихотичних засобів, необхідна обережність при призначенні Риссету® пацієнтам із відомими серцево-судинними хворобами, спадковою історією збільшення інтервалу QT, брадикардією та порушеннями електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпомagneмія), оскільки таке лікування може збільшити ризик аритмогенних ефектів. Також обережність необхідна при призначенні комбінацій з ліками, що відомі здатністю збільшувати інтервал QT.

Екстрапірамідні симптоми та пізня дискінезія/(ЕПС/ПД).

Медикаменти з антагоністичними властивостями до допамінових рецепторів пов'язані із виникненням пізньої дискінезії, яка характеризується ритмічними самовільними рухами, головним чином язика та обличчя. При виникненні ознак чи симптомів пізньої дискінезії розглядають можливість припинення прийому всіх антипсихотичних засобів.

Хвороба Паркінсона та деменція із тільцями Леві.

При призначенні Риссету® пацієнтам із хворобою Паркінсона або деменцією з тільцями Леві лікарю слід оцінити співвідношення ризиків з очікуваними терапевтичними перевагами. Прийом препарату може викликати загострення хвороби Паркінсона. Серед проявів підвищеної чутливості — сплутаність свідомості, оглушення (одна зі стадій коми) та нестабільність ходи з частими падіннями та екстрапірамідними симптомами.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС).

При лікуванні антипсихотичними засобами повідомлялося про випадки злоякісного нейролептичного синдрому, що характеризується гіпертермією, ригідністю м'язів, вегетативною нестабільністю, зміненою свідомістю та підвищенням рівнів креатинфосфокінази. Серед інших ознак можуть спостерігатися міоглобінурія (гострий некроз скелетних м'язів) та гостра ниркова недостатність. У цьому випадку припиняють прийом усіх антипсихотичних препаратів, включаючи рисперидон.

Регуляція температури тіла.

З антипсихотичними засобами пов'язують порушення здатності організму регулювати внутрішню температуру тіла. Рекомендується відповідна обережність при призначенні Риссету® пацієнтам, спосіб життя яких пов'язаний із впливами, що можуть збільшувати внутрішню температуру тіла, наприклад, інтенсивні фізичні навантаження, дія високих температур, супутнє лікування засобами з антихолінергічною активністю, стани дегідратації.

Гіперглікемія та цукровий діабет.

Під час лікування Риссетом® повідомлялося про поодинокі випадки гіперглікемії, цукрового діабету та загострення цукрового діабету. В деяких випадках повідомлялось про попереднє збільшення маси тіла, що може сприяти розвитку згаданих явищ. Дуже рідко повідомлялося про зв'язок з кетоацидозом і рідко – про зв'язок з діабетичною комою. Тому рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг згідно із застосовними стандартами для антипсихотичних лікарських засобів. Пацієнти, що отримують лікування будь-якими атипсовими антипсихотичними препаратами, в тому числі рисперидоном, повинні перебувати під наглядом з метою виявлення симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а хворі на цукровий діабет мають проходити регулярне обстеження з приводу можливого погіршення контролю рівня глюкози.

Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз

При застосуванні антипсихотичних засобів, в тому числі рисперидону, повідомлялось про випадки розвитку лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. Пацієнти, що мали в анамнезі суттєве зниження кількості лейкоцитів або лейкопенію/нейтропенію внаслідок дії препаратів, повинні перебувати під наглядом протягом декількох перших місяців терапії, 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 з клінічно значущою нейтропенією для виявлення симптомів лихоманки або інфекції та негайно забезпечити необхідне лікування в разі появи таких симптомів чи ознак. У пацієнтів з тяжкою нейтропенією (абсолютне число нейтрофілів $< 1 \times 10^9/\text{л}$) необхідно відмінити терапію рисперидоном та контролювати кількість лейкоцитів до повернення до нормальних значень.

Тромбоемболія вен.

При лікуванні антипсихотичними засобами повідомлялося про випадки тромбоемболії вен (ТЕВ). Оскільки пацієнти, які потребують лікування антипсихотичними засобами, часто мають набуті фактори ризику ТЕВ, перед призначенням Риссету® (та під час лікування ним) необхідно виявити усі фактори ризику ТЕВ і вжити можливі профілактичні заходи.

Збільшення маси тіла.

При застосуванні рисперидону повідомлялося про суттєве збільшення маси тіла. Слід проводити моніторинг маси тіла.

Пріапізм.

Унаслідок λ -адренергічних блокувальних ефектів лікування Риссетом® може супроводжуватися виникненням пріапізму.

Протиблювотний ефект

Повідомлялося про протиблювотний ефект рисперидону. За цим ефектом, якщо він спостерігається у людини, можуть приховуватись ознаки передозування деякими лікарськими засобами 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 діючої антипсихотичної фракції. У пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігається збільшення концентрації вільної фракції рисперидону в плазмі.

Гіперпролактинемія.

Дослідження тканинних культур показали, що пролактин здатен стимулювати ділення пухлинних клітин жіночої молочної залози.

Хоча клінічні та епідеміологічні дослідження не виявили безпосереднього зв'язку з прийомом антипсихотичних засобів, рекомендується обережність при лікуванні пацієнтів із відповідною медичною історією.

Риссет® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із гіперпролактинемією або в яких не виключена наявність пролактин-залежних пухлин.

Епілептичні напади.

Риссет® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі або з іншими порушеннями, що можуть знижувати судомний поріг.

Інтраопераційний синдром атонічної райдужної оболонки.

Під час операцій з приводу катаракти у пацієнтів, що отримували альфа-адреноблокатори, в тому числі рисперидон, спостерігався інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ICAP).

ІСАР підвищує ризик розвитку ускладнень з боку очей під час та після операції. Перед операцією хірург-офтальмолог має знати про те, що пацієнт застосовує або застосовував раніше альфа-адреноблокатори. Потенційна користь від припинення терапії альфа-адреноблокаторами до проведення операції з приводу катаракти не встановлена й має бути визначена, зважаючи на ризик відміни лікування антипсихотичними лікарськими засобами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає досвіду застосування препарату вагітним жінкам. В дослідженнях на тваринах не було виявлено тератогенної дії рисперидону, проте спостерігались інші види репродуктивної токсичності. Потенційний ризик для людини невідомий. Рисперидон не можна застосовувати під час вагітності, крім випадків, коли це є край необхідним.

Якщо потрібно відмінити препарат під час вагітності, не слід робити це різко.

У новонароджених, матері яких приймали антипсихотичні засоби (в тому числі рисперидон) протягом III триместру вагітності, після народження існує ризик розвитку небажаних явищ, в тому числі екстрапірамідних симптомів та/або симптомів відміни, що можуть бути різними за тяжкістю та тривалістю. Повідомлялось про збудженість, гіпертонус, гіпотонус, тремор, сонливість, порушення дихання або харчування. Відповідно такі новонароджені потребують ретельного моніторингу.

Якщо необхідно припинити лікування препаратом у період вагітності, не слід робити це раптово.

Годування груддю.

Рисперидон та 9-гідроксирисперидон проникає у грудне молоко. Отже, жінкам, які приймають Риссет®[®], слід припинити годування груддю.

Фертильність.

Як і інші антагоністи допамінових D₂-рецепторів, рисперидон викликає збільшення рівня пролактину. Гіперпролактинемія може пригнічувати вироблення гонадотропін-рилізінг-гормону в гіпоталамусі й призводити до зниження секреції гіпофізарного гонадотропіну. Це, в свою чергу, може інгібувати репродуктивну функцію шляхом порушення гонадального стероїдогенезу як у жінок, так і у чоловіків.

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

Риссет®[®] чинить незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати зі складними механізмами через потенційну дію на нервову систему та зір. Тому пацієнтів слід попереджати про необхідність утриматися від керування автомобілем та роботизі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Звичайна доза

Риссет®[®] можна застосовувати один або два рази на добу. Дози більше ніж 8 мг слід розділяти на два прийоми (вранці та ввечері).

Шизофренія

Дорослі (віком до 65 років)

Риссет®[®] можна призначати один або два рази на добу.

Розпочинати прийом слід з 2 мг Риссету®[®] 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.

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. У разі необхідності додаткової терапії можна одночасно застосовувати бензодіазепін.

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

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

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

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

Рекомендована початкова доза Риссет® – 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 Риссету® необхідно періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії. Немає даних щодо ефективності Риссету® при лікуванні гострої біполярної манії тривалістю понад 12 тижнів. Якщо Риссету® 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 Риссету®.

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 (діти віком від 5 років та дорослі) 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 день 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 Риссету® необхідно періодично переглядати і коригувати протягом усієї терапії.

Аутизм (діти віком від 5 років)

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

Пацієнти з масою тіла <50 кг

Рекомендована початкова доза становить 0,25 мг 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 Риссету® 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.

Відповідність доз Риссету® в мг та мл:

Рекомендована доза в мг	Рекомендована доза в мл
0,25	0,25
0,5	0,5
0,75	0,75
1,0	1,0

Риссет® можна застосовувати один або два рази на добу.

Пацієнтам, у яких виникає сонливість після прийому препарату, краще застосовувати добову дозу Риссету® перед сном. Під час клінічних досліджень 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 для досягнення оптимального відношення клінічної ефективності та безпечності.

Інформації, отриманої протягом контрольованих клінічних досліджень, недостатньо для визначення рекомендованої тривалості лікування Риссетом® 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 Риссету® або припинити лікування.

Спосіб прийому

Риссет® призначений для перорального застосування. Їжа не впливає на всмоктування рисперидону. Закінчуючи лікування, рекомендується поступово зменшувати дози. Описувалися поодинокі випадки гострих симптомів відміни після раптового 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 (зокрема, акатизія, дистонія та дискінезія).

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.

Риссет® потрібно застосовувати з обережністю даній категорії пацієнтів.

Перехід з інших антипсихотичних препаратів

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

Спосіб застосування

Рис. 1



Флакони має 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 з флакона.

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

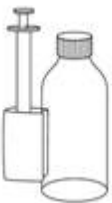
Закрийте флакон та сполосніть дозатор водою.

Рис. 4



Картонна коробочка 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 в його адаптер.

Діти.

Препарат застосовують для симптоматичного лікування виключно розладів соціальної поведінки, зухвало-опозиційних розладів або інших розладів соціальної поведінки, а також аутичних розладів поведінки у дітей віком від 5 років.

Передозування.

Симптоми

Загалом повідомлялося про ознаки та симптоми, які були викликані посиленням проявом вже відомих фармакологічних ефектів Риссету®. Серед них сонливість та седація, тахікардія, артеріальна гіпотензія та екстрапірамідні симптоми. При передозуванні повідомлялося про збільшення інтервалу QT і конвульсії. 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 більш ніж півгодини тому, слід провести промивання шлунка (якщо постраждалий втратив свідомість, після інтубації) і застосувати активоване вугілля з проносним засобом. Одразу розпочинають постійний кардіографічний моніторинг для виявлення можливої аритмії.

Риссет® не має специфічного антидоту. Таким чином слід застосовувати відповідні підтримувальні заходи. Артеріальну гіпотензію або судинний колапс лікують відповідними заходами, зокрема внутрішньовенними рідинами або симпатоміметичними препаратами. У разі гострих екстрапірамідних симптомів хворому призначають антихолінергічні препарати. Слід продовжувати постійне медичне спостереження до моменту, коли пацієнт одужає.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції, як паркінсонізм, седативний ефект/сонливість, головний біль та безсоння.

Дозозалежні побічні реакції включають паркінсонізм та акатизію.

Інфекції та інвазії пневмонія, грип, бронхіт, назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, синусит, вірусні інфекції, інфекції вуха, тонзиліт, целюліт, середній отит, очні інфекції, локалізовані інфекції підшкірної клітковини, акродерматит, інфекції дихальних шляхів, цистит, оніхомікоз, трахеобронхіт, бронхопневмонія, хронічний середній отит.

З боку крові та лімфатичної системи: анемія, тромбоцитопенія (включаючи зниження кількості або зниження утворення тромбоцитів), гранулоцитопенія, нейтропенія, зниження кількості лейкоцитів, агранулоцитоз, зниження рівня гематокриту та гемоглобіну, збільшення кількості еозинофілів.

З боку імунної системи: гіперчутливість, підвищена чутливість до лікарських засобів, анафілактичні реакції.

Ендокринні порушення: порушення секреції антидіуретичного гормону, гіперпролактинемія, наявність цукру в сечі.

З боку метаболізму: збільшення або зниження апетиту, збільшення або зниження маси тіла, анорексія, полідипсія, діабетичний кетоацидоз, гіпергідратація, гіпоглікемія, гіперінсулінемія, збільшення рівня тригліцеридів в крові, цукровий діабет, гіперглікемія, підвищення рівня холестерину в крові, синусова аритмія, легенева емболія.

Психічні порушення: безсоння^d, тривожність, ажитація, розлади сну, сплутаність свідомості, манія, зниження лібідо, збудження, апатія, нервозність, аноргазмія, притупленість емоцій, депресія, кошмарні сновидіння.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, атріовентрикулярна блокада, блокада лівої або правої гілки пучка Гіса, фібриляція передсердь, синусова брадикардія, пальпітація, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи, тромбоемболія вен, розлади провідності, подовження інтервалу QT на кардіограмі, аномальні значення кардіограми.

З боку нервової системи: паркінсонізм^d, головний біль, летаргія, акатизія^f, запаморочення, тремор, дистонія^d, конвульсії^f, сонливість, седативний ефект, загальмованість, дискінезія^f, церебральна ішемія без реакції на подразники, втрата свідомості, синкопе, пригнічений стан свідомості, інсульт, психомоторна гіперактивність, транзиторна ішемічна атака, дизартрія, порушення уваги, гіперсомнія, ортостатичне запаморочення, розлади рівноваги, пізня дискінезія, розлади мови, дисгевзія, кивання головою, аномальна координація, гіпестезія, злоякісний нейролептичний синдром, діабетична кома, цереброваскулярний розлад, ішемія головного мозку, розлади рухів.

З боку органів зору: нечіткість зору, кон'юнктивіт, виділення з очей, гіперемія очей, набряк повік, сухість очей, закочування очей, посилене сльозовиділення, фотофобія, кірка по краю повіки, зниження гостроти зору, глаукома, розлади рухів очей, синдром атонічної райдужки (інтраопераційний^f) оклюзія ретинальної артерії.

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

З боку дихальної системи: задишка, носова кровотеча, кашель, біль у глотці та гортані, ринорея, закладеність носа, свистяче дихання, аспіраційна пневмонія, застій крові в легенях, розлад дихання, хрипи, погіршення прохідності дихальних шляхів, синдром нічного апное, гіпервентиляція, свист, дисфонія.

З боку травного тракту: блювання, діарея, запор, нудота, абдомінальний дискомфорт або біль, диспепсія, сухість у роті, гіперсекреція слини, дисфагія, гастрит, гастроентерит, нетримання калу, каловий конкремент, кишкова непрохідність, панкреатит, набряк губ, хейліт, ілеус, зубний біль, набряк язика, метеоризм.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, збільшення кількості печінкових ферментів, жовтяниця.

З боку сечовидільної системи: енурез, дизурія, нетримання сечі, полакіурія, затримка сечовиділення.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: еритема, папульозні, генералізовані, макулопапульозні висипи, ангіоневротичний набряк, виразки шкіри, запалення шкіри, свербіж, акне, зміна кольору шкіри, алопеція, себорейний дерматит, сухість шкіри, гіперкератоз, лупа, кропив'янка, екзема, ушкодження шкіри, медикаментозний висип.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, слабкість м'язів, міалгія, біль у шиї, набряк суглобів, порушення постави, скутість суглобів, біль у м'язах та кістках грудної клітки, рабдоміоліз, гострий некроз скелетних м'язів, м'язові спазми збільшення креатинфосфокінази крові.

Загальні розлади: гіпертермія, підвищена втомлюваність, периферичний набряк, нездужання, астенія, біль у грудній клітці, набряк обличчя, порушення ходи, порушення чутливості, неповороткість, грипозний стан, спрага, дискомфорт у грудній клітці, озноб, в'ялість, генералізований набряк, гіпотермія, синдром медикаментозної відміни, периферичні набряки, біль, падіння, незвичне самопочуття, дискомфорт, набряк затвердіння шкіри.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: аменорея, сексуальна дисфункція, еректильна дисфункція, ретроградна еякуляція, галакторея, гінекомастія, нерегулярна менструація, піхвові виділення, біль у молочних залозах, відчуття дискомфорту в молочних залозах, збільшення молочних залоз, затримка менструації, затвердіння молочних залоз, виділення з молочних залоз, пріапізм

Вагітність, післяпологовий період та неонатальні стани: синдром відміни препарату у новонароджених^c.

^a У певних випадках гіперпролактинемія може призводити до гінекомастії, порушень менструального циклу, аменореї, галактореї.

^b Зареєстровано випадки цукрового діабету у пацієнтів, що лікувались рисперидоном.

^c Спостерігалось під час післяреєстраційного застосування рисперидону.

^d Можливі такі екстрапірамідні порушення: паркінсонізм (збільшена секреція слини, тугоухомість скелетних м'язів, паркінсонізм, посилене слиновиділення, ригідність на зразок «зубчастого колеса», брадикінезія, гіпокінезія, маска обличчя, напруженість м'язів, акінезія, ригідність потилиці, ригідність м'язів, паркінсонова хода і порушення глabellaрного рефлексу), акатизія (акатизія, збудженість, гіперкінезія та синдром неспокійних ніг), тремор, дискінезія (дискінезія, м'язові судоми, хореоатетоз, атетоз та міоклонус), дистонія. Дистонія може проявлятися власне дистонією, м'язовими спазмами, гіпертонією, кривошиєю, самовільними скороченнями м'язів, , тонічним блефароспазмом, рухами очних яблук, паралічем язика, спазмом обличчя, спазмом гортані, міотонією, опістотонусом, ротоглоточним спазмом, вигином тулуба у бік більшого скорочення м'язів, спазмом язика та тризмом. Під тремором мається на увазі власне тремор і паркінсонний тремор у стані спокою. Варто зазначити, що наводиться більш широкий спектр симптомів, які необов'язково мають екстрапірамідну природу.

Побічні реакції, які спостерігалися на фоні застосування препаратів із вмістом паліперидону

Паліперидон є активним метаболітом рисперидону, тому профілі безпеки цих препаратів (як пероральних форм, так і ін'єкційних) збігаються. Крім зазначених вище небажаних явищ, при застосуванні препаратів із вмістом паліперидону відмічались наведені нижче побічні реакції, які можуть проявлятися також і на фоні застосування рисперидону.

Серцеві розлади: синдром постуральної ортостатичної тахікардії

Клас-специфічні ефекти: як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT на фоні застосування рисперидону, шлуночкова аритмія, фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія, раптова смерть, зупинка серця та поліморфна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

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

Додаткова інформація щодо окремих популяцій пацієнтів

Нижче наведені небажані медикаментозні реакції, про які серед пацієнтів літнього віку з деменцією та у педіатричних групах повідомлялося з більш високою частотою, ніж серед дорослих.

Пацієнти літнього віку з деменцією.

У пацієнтів літнього віку з деменцією повідомлялося про випадки ішемічного нападу та інсульту. Крім того, серед пацієнтів літнього віку з деменцією про наведені нижче небажані побічні дії повідомлялося частіше, ніж у популяції дорослих пацієнтів: інфекції сечовивідних шляхів, периферичний набряк, сонливість та кашель.

Пацієнти педіатричної групи.

Серед пацієнтів педіатричної групи (віком від 5 до 17 років) про наведені нижче небажані побічні дії у клінічних випробуваннях повідомлялося частіше, ніж у популяції дорослих пацієнтів: в'ялість/седативний ефект, підвищена втомлюваність, головний біль, посилення апетиту, блювання, інфекції верхніх дихальних шляхів, гіперемія носа, біль у животі, запаморочення, кашель, гарячка, тремор, діарея та енурез.

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.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Граф-Арко 3, 89079 Ульм/Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.