

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РИСПАКСОЛ®
(RISPAHOL)

Склад:

діюча речовина: рисперидон (*risperidone*);

1 таблетка містить 2 мг або 4 мг рисперидону;

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

оболонка:

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

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

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Фармакотерапевтична група.

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рисперидон – це селективний моноамінергічний антагоніст з унікальними властивостями. Він виявляє високу афінність до серотонінергічних 5-HT₂ і дофамінергічних D₂-рецепторів. Рисперидон зв'язується також з α₁-адренорецепторами та, з меншою афінністю, з H₁-гістамінергічними та α₂-адренергічними рецепторами. Рисперидон не виявляє афінності до холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним D₂-антагоністом, що пов'язують з його ефективністю щодо продуктивної симптоматики шизофренії, він не спричиняє значного пригнічення моторної активності та меншою мірою індукує каталепсію порівняно з класичними нейролептиками. Збалансований центральний антагонізм щодо серотоніну та дофаміну зменшує схильність до екстрапірамідних побічних ефектів і розширює терапевтичний вплив препарату з охопленням негативних та афективних симптомів шизофренії.

Фармакокінетика.

Всмоктування

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

Розподіл

Рисперидон швидко розподіляється в організмі. Об'єм розподілу становить 1-2 л/кг. У плазмі рисперидон зв'язується з альбуміном і кислим α₁-глікопротеїном. Рисперидон на 90 % зв'язується з білками плазми, 9-гідроксирисперидону – на 77 %.

Метаболізм та виведення

Рисперидон метаболізується цитохромом CYP2D6 до 9-гідроксирисперидону, який володіє аналогічною

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

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

Лінійність

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

Пацієнти літнього віку та пацієнти з порушеннями функції нирок, печінки

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

Діти

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

Стать, расова приналежність та куріння

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Противоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фенотіазини, трициклічні антидепресанти та деякі β -адренорецептори можуть підвищувати концентрацію рисперидону в плазмі крові, але не концентрацію антипсихотичної фракції.

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

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

При одночасному застосуванні нейролептиків та літію спостерігалися випадки екстрапірамідних розладів, злоякісного нейролептичного синдрому та гіперкінезії.

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

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

Теоретично можливі взаємодії з усіма активними речовинами, які чинять дію на центральну нервову систему, тому слід бути обережними при одночасному призначенні рисперидону з іншими лікарськими засобами.

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

Особливості застосування.

Підвищений рівень летальності у пацієнтів літнього віку з деменцією.

Серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які лікувались атипovими антипсихотичними препаратами, в тому числі рисперидоном, спостерігався підвищений рівень летальності порівняно з пацієнтами з групи плацебо (4 % та 3,1 %, відповідно). Середній вік пацієнтів, які померли, становив 86 років (діапазон – 67-100 років). Причина підвищеного ризику летальності невідома.

Цереброваскулярні побічні ефекти.

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

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

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

У пацієнтів з деменцією, яких лікували рисперидоном, спостерігався високий рівень цереброваскулярних побічних ефектів (цереброваскулярні та минулі ішемічні атаки) з летальним наслідком порівняно з тими, хто отримував плацебо (3,3 % та 1,2 % відповідно, середній вік – 85 років; віковий проміжок - 73-97 років).

Слід ретельно зважити всі ризики та переваги призначення рисперидону, особливо фактори ризику серцевого нападу. З особливою обережністю слід призначати рисперидон пацієнтам з деменцією, у яких наявна артеріальна гіпертензія, захворювання серцево-судинної системи, та пацієнтам із судинною деменцією. Слід проінструктувати пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, негайно повідомляти про ознаки можливих серцево-судинних нападів, таких як раптова слабкість, оніміння обличчя, рук або ніг, а також розлади мовлення та зору. Слід невідкладно розглянути всі можливі варіанти лікування, включаючи переривання терапії рисперидоном.

Одночасне застосування з фуросемідом.

У пацієнтів літнього віку з деменцією підвищений рівень летальності спостерігався при одночасному застосуванні фуросеміду з рисперидоном (7,3 %; середній вік – 89 років, діапазон – 75-97 років) порівняно з пацієнтами, які лікувались тільки рисперидоном (3,1 %; середній вік – 84 роки, діапазон – 70-96 років) або тільки фуросемідом (4,1 %; середній вік – 80 років, діапазон – 67-90 років). Одночасне застосування рисперидону з іншими діуретиками (в основному тіазидними діуретиками, які застосовувались у низькій дозі) не було асоційоване з подібними результатами.

Не встановлено патофізіологічних механізмів для пояснення цього факту. Однак слід дотримуватися особливої обережності при призначенні препарату у таких випадках, а також потрібно провести оцінку ризиків та користі цієї комбінації або одночасного застосування з іншими потенційними діуретиками,

перш ніж призначати препарат. Не виявлено підвищення показника летальності у пацієнтів, які одночасно застосовували інші діуретичні засоби разом із рисперидоном. Незалежно від лікування дегідратація була загальним фактором ризику летальності, і її слід ретельно контролювати у пацієнтів з деменцією.

Діти.

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

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

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

Сонливість.

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

Ортостатична гіпотензія.

Через α_1 -літичну активність рисперидону, особливо на початку лікування, може спостерігатися ортостатична гіпотензія.

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

Подовження інтервалу QT.

У постмаркетинговому періоді дуже рідко спостерігалися випадки подовження інтервалу QT. Слід з обережністю застосовувати рисперидон, як і інші антипсихотичні засоби, пацієнтам із серцевою аритмією, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, брадикардією або порушеннями електролітного обміну (гіпокаліємія, гіпомагніємія), оскільки може підвищуватися ризик аритмогенних реакцій, як і при сумісній терапії препаратами, що подовжують інтервал QT.

Пізня дискінезія/екстрапірамідні симптоми.

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

Хвороба Паркінсона та деменція з тільцями Леві.

Лікарям слід зважувати небезпеку або користь при призначенні антипсихотичних засобів, у тому числі рисперидону, пацієнтам із хворобою Паркінсона або деменцією з тільцями Леві. Застосування рисперидону може погіршити перебіг хвороби Паркінсона. Пацієнти з одним із вище зазначених захворювань можуть мати підвищений ризик нейролептичного злоякісного синдрому, а також підвищену чутливість до антипсихотичних препаратів. Додатково до екстрапірамідних симптомів підвищена чутливість може включати сплутаність свідомості, притуплення больової чутливості та нестійкість постави з частими падіннями.

Нейролептичний злоякісний синдром.

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

Регуляція температури тіла.

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

Гіперглікемія та цукровий діабет.

Гіперглікемія або загострення існуючого діабету були описані у поодиноких випадках під час лікування препаратом Рисполепт®. Ці клінічні спостереження рекомендовано враховувати пацієнтам, хворим на діабет, та пацієнтам з факторами ризику розвитку цукрового діабету.

Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

При застосуванні антипсихотичних засобів, включаючи рисперидон, спостерігались випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. У постмаркетинговому періоді агранулоцитоз спостерігався дуже рідко (<1/10000 пацієнтів). За пацієнтами зі значущим зменшенням кількості білих кров'яних тілець в анамнезі або з медикамент-індукованою лейкопенією/нейтропенією слід ретельно спостерігати протягом перших декількох місяців лікування та припинити застосування рисперидону, як тільки з'являться ознаки значущого зменшення кількості лейкоцитів та немає інших причин для виникнення цього явища. За пацієнтами із клінічно значущою нейтропенією слід спостерігати стосовно виникнення гарячки та інших ознак інфекції та лікувати відповідним чином при виявленні симптомів. Пацієнтам із тяжкою нейтропенією (<1x10⁹/л) лікування рисперидоном слід припинити.

Венозна тромбоемболія.

Описані випадки венозної тромбоемболії при застосуванні антипсихотичних лікарських препаратів. Оскільки пацієнти, які лікуються антипсихотичними лікарськими засобами, часто мають набуті фактори ризику виникнення венозної тромбоемболії, всі можливі фактори розвитку тромбоемболії необхідно ідентифікувати перед та під час лікування рисперидоном та провести відповідні превентивні заходи.

Збільшення маси тіла.

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

Пріапізм.

Існує можливість виникнення пріапізму під час лікування рисперидоном унаслідок його α -адренергічної блокуючої дії.

Протиблювотний ефект.

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

Порушення функції печінки та нирок.

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

Гіперпролактинемія.

Рекомендується з обережністю призначати рисперидон пацієнтам із раком молочної залози в анамнезі. Рисперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявною гіперпролактинемією та пацієнтам з імовірними пролактинзалежними пухлинами.

Судоми.

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

Хворим із підвищеною чутливістю до лактози необхідно враховувати вміст лактози (145 мг у кожній таблетці, що містить 2 мг рисперидону; 290 мг у кожній таблетці, що містить 4 мг рисперидону).

Пацієнтам із рідкісною вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом *Lapp*-лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не можна призначати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Контрольовані дослідження за участю вагітних жінок не проводилися.

У новонароджених спостерігалися оборотні екстрапірамідні симптоми, якщо антипсихотичні засоби (у тому числі рисперидон) застосовувалися матір'ю протягом останнього триместру вагітності. Ці симптоми включали ажитацію, незвично підвищений або знижений м'язовий тонус, тремор, сонливість, розлади дихання або проблеми з годуванням. Ці ускладнення можуть бути різної тяжкості. У деяких випадках вони самі зникали через певний проміжок часу, у деяких – потребувався моніторинг стану немовлят у відділенні інтенсивної терапії або тривала госпіталізація.

Риспаксол® не рекомендується застосовувати під час вагітності, окрім випадків життєвої необхідності.

Якщо необхідно припинити лікування Риспаксом® під час вагітності, не слід робити це раптово.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Звичайна доза

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

Шизофренія

Дорослі (віком до 65 років)

Риспаксол® можна призначати 1 або 2 рази на добу.

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

Максимальна добова доза препарату становить 10 мг.

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

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

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

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

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

Як і при інших видах симптоматичного лікування, при довготривалому застосуванні рисперидону необхідно періодично переглядати дози та коригувати їх протягом усієї терапії. Немає даних щодо ефективності рисперидону при лікуванні гострої біполярної манії тривалістю понад 12 тижнів. Якщо рисперидон застосовувати у комбінації з нормотиміками, терапію можна припинити раніше, оскільки початок ефекту від лікування можна очікувати у перші тижні терапії. Навіть після появи першої відповіді на лікування слід враховувати можливість повторного виникнення симптомів депресії через особливості перебігу хвороби та побічні реакції лікарських засобів, що застосовували для лікування, у тому числі рисперидон.

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

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

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

Симптоматичне лікування розладів соціальної або агресивної поведінки.

Пацієнти з масою тіла > 50 кг

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

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

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

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

Аутизм (діти віком від 5 років).

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

Пацієнти з масою тіла < 50 кг

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

Пацієнти з масою тіла ≥ 50 кг

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

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

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

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

Рисперидон можна застосовувати 1 або 2 рази на добу.

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

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

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

При виникненні тяжких побічних реакцій (наприклад екстрапірамідних розладів, пізньої дискінезії або неконтрольованого збільшення маси тіла) слід зменшити дозу рисперидону або припинити лікування. Для досягнення дози 0,25-1 мг рекомендується застосовувати рисперидон у іншій лікарській формі відповідної концентрації.

Пацієнти із захворюваннями печінки або нирок.

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

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

Рисперидон слід застосовувати з обережністю даній категорії пацієнтів.

Перехід з терапії іншими антипсихотичними засобами.

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

Діти.

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

Передозування.

Симптоми.

Ознаками та симптомами спостережуваного передозування є відомі побічні реакції препарату, що проявляються у посиленій формі: сонливість і седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія, а також екстрапірамідні симптоми.

При передозуванні повідомлялося про подовження інтервалу QT та судоми. Повідомлялося про тріпотіння-мерехтіння, асоційоване з передозуванням препаратом рисперидоном у комбінації з пароксетином.

У випадку гострого передозування слід проаналізувати можливість взаємодії кількох препаратів.

Лікування.

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

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

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомляється (частота $\geq 10\%$), є паркінсонізм, головний біль та безсоння.

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, грип, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

Нечасто – синусит, вірусна інфекція, інфекції, інфекція вуха, тонзиліт, целюліт, отит середнього вуха, інфекція ока, локалізована інфекція, акродерматит, інфекції дихальних шляхів, цистит, оніхомікоз.

Рідко – хронічний отит середнього вуха.

З боку крові та лімфатичної системи

Нечасто – нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія.

Рідко – гранулоцитопенія.

Невідомо – агранулоцитоз.

З боку імунної системи

Нечасто – гіперчутливість.

Рідко – гіперчутливість до препарату.

Невідомо – анафілактичні реакції.

З боку ендокринної системи

Рідко – порушення секреції АДГ.

З боку метаболізму

Часто – підвищення апетиту, зниження апетиту.

Нечасто – цукровий діабет³, анорексія, полідипсія, підвищення рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, зменшення маси тіла.

Рідко – гіпоглікемія, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази.

Дуже рідко – діабетичний кетоацидоз.

Невідомо – водна інтоксикація.

З боку психіки

Дуже часто – безсоння.

Часто – тривога, хвилювання, розлади сну, депресія.

Нечасто – сплутаність свідомості, манія, зниження лібідо, апатія, нервовість.

Рідко – аноргазмія, притуплений афект.

З боку нервової системи

Дуже часто – паркінсонізм², головний біль.

Часто – акатизія², запаморочення, тремор², дистонія², сонливість, седація, летаргія, дискінезія².

Нечасто – відсутність реакції на подразники, втрата свідомості, непритомність, порушення свідомості, цереброваскулярні розлади, транзиторна ішемічна атака, дизартрія, порушення уваги, гіперсомнія, постуральне запаморочення, порушення рівноваги, пізня дискінезія, розлади мовлення, порушення координації, гіпестезія, розлади смакових відчуттів, судоми, парестезії.

Рідко – злоякісний нейролептичний синдром, діабетична кома, цереброваскулярні розлади, церебральна ішемія, розлади руху, тремор голови, спотворення смаку.

З боку органів зору

Часто – нечіткість зору.

Нечасто – кон'юнктивіт, очна гіперемія, виділення з очей, набрякання очей, сухість очей, збільшення слъзовиділення, світлобоязнь.

Рідко – зниження гостроти зору, заочування очей, глаукома, оклюзія ретинальної артерії.

З боку органів слуху

Нечасто – біль у вухах, тиніт, вертиго.

З боку серцевої діяльності

Часто – тахікардія.

Нечасто – блокада, блокада пучка Гіса, фібриляція передсердь, синусова брадикардія, серцебиття.

З боку судинної системи

Часто – артеріальна гіпертензія.

Нечасто – гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи.

Рідко – легеневий емболізм, тромбоз глибоких вен.

З боку дихальної системи

Часто – диспное, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, фаринголарингеальний біль.

Нечасто – свистяче дихання, аспіраційна пневмонія, легеневий застій, розлади дихання, хрипи, набряк дихальних шляхів, дистонія.

Рідко – синдром нічного апное, гіпервентиляція.

З боку травної системи

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

Нечасто – дисфагія, гастрит, нетримання калу, фекалома, гастроентерит.

Рідко – непрохідність кишечника, панкреатит, набрякання губ, хейліт.

З боку гепатобіліарної системи

Рідко – жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто – висипання, еритема.

Нечасто – ангіоневротичний набряк, пошкодження шкіри, розлади шкіри, свербіж, акне, зміна кольору шкіри, алопеція, себорейний дерматит, сухість шкіри, гіперкератоз, екзема.

Рідко – лупа.

З боку кістково-м'язової системи

Часто – артралгія, біль у спині, біль у кінцівках.

Нечасто – м'язова слабкість, міалгія, біль у шиї, набрякання суглобів, порушення постави, скутість суглобів, м'язово-скелетний біль у грудній клітці.

Рідко – рабдоміоліз.

З боку сечовидільної системи

Часто – енурез.

Нечасто – затримка сечі, дизурія, нетримання сечі, полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто – аменорея, статева дисфункція, порушення ерекції, порушення еякуляції, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу, вагінальні виділення.

Невідомо – пріапізм.

Вагітність, післяпологовий період та неонатальні стани

Дуже рідко – синдром відміни препарату у новонароджених.

Загальні розлади

Часто – пірексія, втома, периферичні набряки, астенія, біль у грудній клітці.

Нечасто – набряк обличчя, порушення ходи, незвичні відчуття, повільність, грипоподібний стан, спрага, дискомфорт у грудній клітці, озноб, падіння.

Рідко – генералізований набряк, гіпотермія, синдром відміни препарату, відчуття холоду у кінцівках, біль.

Лабораторні дослідження

Часто – збільшення пролактину в крові¹, збільшення маси тіла.

Нечасто – подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, відхилення на кардіограмі, підвищення рівня глюкози крові, збільшення трансаміназ, зменшення кількості лейкоцитів, підвищення температури тіла, підвищення кількості еозинофілів, зменшення рівня гемоглобіну, збільшення КФК крові.

Рідко – зниження температури тіла.

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

² Можуть виникати екстрапірамідні симптоми: паркінсонізм (гіперсекреція слини, скутість у м'язах та суглобах, феномен «зубчатого колеса», брадикнезія, гіпокінезія, маскоподібне обличчя, м'язова напруженість, акінезія, ригідність потиличних м'язів, м'язова ригідність, паркінсонічна хода та порушення глабелярного рефлексу), акатизія (неспокій, гіперкінезія та синдром неспокійних ніг), тремор, дискінезія (м'язові посмикування, хореоатетоз, атетоз та міоклонус), дистонія.

Дистонія включає м'язові спазми, гіпертонус, кривошию, мимовільні м'язові скорочення, м'язові контрактури, блефароспазм, рух очних яблук, параліч язика, спазми обличчя, ларингоспазм, міотонію, опістотонус, ротоглотковий спазм, плеуротонус, спазм язика та тризм. Тремор включає паркінсонічний тремор спокою. Слід зазначити, що включений більш широкий спектр симптомів, які не обов'язково мають екстрапірамідне походження.

³ При плацебо-контрольованих дослідженнях повідомлялося про цукровий діабет у 0,18 % пацієнтів, які застосовували рисперидон, порівняно з 0,11 % у групі, де застосовували плацебо. Загальна частота у всіх клінічних випробуваннях становила 0,43 % у пацієнтів, які приймали рисперидон.

Збільшення маси тіла

Порівняння кількості пацієнтів, які застосовували рисперидон, та пацієнтів, які застосовували плацебо та мали збільшення маси тіла на 7 %, показало статистично значущу різницю у частоті випадків збільшення маси тіла у групі пацієнтів, які приймали рисперидон (18 %) порівняно з такою у пацієнтів, які застосовували плацебо (9 %). У дорослих пацієнтів з гострою манією частота збільшення маси тіла на ≥ 7 % була співставною з такою у групі, що приймала рисперидон (2,5 %), та у групі, що приймала плацебо (2,4 %), та була дещо вищою у групі активного контролю (3,5 %).

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

Додаткова інформація щодо особливих категорій пацієнтів

Побічні реакції у пацієнтів літнього віку з деменцією або у дітей, про які повідомлялось з більшою, ніж у категорії дорослих пацієнтів, частотою, описані нижче.

Пацієнти літнього віку з деменцією

Транзиторна ішемічна атака та цереброваскулярні розлади – побічні реакції, про які повідомлялося протягом клінічних досліджень з частотою 1,4 % та 1,5 % відповідно у пацієнтів літнього віку з деменцією.

Окрім цього, про наступні побічні реакції повідомлялося з частотою $\geq 5\%$ у пацієнтів літнього віку з деменцією та з щонайменше з удвічі вищою частотою, ніж у інших категорій дорослих пацієнтів: інфекції сечовивідних шляхів, периферичний набряк, летаргія та кашель.

Діти

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

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

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505

Ел.пошта: grindeks@grindeks.lv