

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

Зр. 10. WK № 1979

Реєстраційне посвідчення

№ UA/5800/01/01

UA/5800/01/02

UA/5800/01/03

UA/5800/01/04

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ТОРЕНДО® (TORENDO®)

Склад:

діюча речовина: рисперидон;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 мг, 2 мг, 3 мг або 4 мг рисперидону;

допоміжні речовини: целактоза (містить лактози моногідрат), целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, опадрай 03Н28758 білий (містить пропіленгліколь);

додаткові інгредієнти:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг: заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172);

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 3 мг: хіноліновий жовтий (E 104);

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг: хіноліновий жовтий (E 104), індигокармін (E 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг: білі овальні, двоопуклі, вкриті оболонкою, з рисою з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг: рожеві овальні, двоопуклі, вкриті оболонкою, з рисою з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 3 мг: жовті овальні, двоопуклі, вкриті оболонкою, з рисою з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг: зелені овальні, двоопуклі, вкриті оболонкою, з рисою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Рисперидон.

Код АТХ N05A X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рисперидон є селективним моноамінергічним антагоністом із характерними властивостями. Він має велику спорідненість як до серотонінергічних рецепторів 5-HT₂, так і до дофамінергічних рецепторів D₂. Рисперидон також зв'язується з α₁-адренергічними рецепторами та (з меншою спорідненістю) з H₁-гістамінергічними і α₂-адренергічними рецепторами. Рисперидон не має спорідненості до холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним антагоністом D₂-рецепторів, завдяки чому він зменшує вираженість позитивних симптомів шизофренії, цей препарат рідше викликає пригнічення рухової активності та каталепсію, ніж класичні

нейролептики. Збалансований центральний антагонізм щодо серотоніну і дофаміну може призводити до зниження частоти появи екстрапірамідних побічних ефектів та розширення терапевтичної активності щодо негативних та афективних симптомів шизофренії.

Фармакокінетика.

Рисперидон метаболізується до 9-гідроксирисперидону, який чинить подібну до рисперидону фармакологічну дію.

Всмоктування.

Після перорального прийому рисперидон повністю абсорбується та досягає пікових концентрацій у плазмі в межах 1-2 годин, у пацієнтів літнього віку – у межах 2-3 годин. Абсолютна біодоступність після перорального застосування рисперидону становить 70 % (CV=25 %). Відносна біодоступність після перорального застосування рисперидону у таблетках становить 94 % (CV=10 %) порівняно із застосуванням у формі розчину. Їжа не впливає на абсорбцію препарату, 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 рисперидон зв'язується з альбуміном і кислим α_1 -глікопротеїном. Рисперидон на 90 % зв'язується з білками плазми, 9-гідроксирисперидон – на 77 %. Рівноважна концентрація рисперидону в організмі у більшості пацієнтів досягається протягом 1 дня. Рівноважна концентрація 9-гідроксирисперидону досягається протягом 4-5 діб.

Біотрансформація та виведення.

Рисперидон метаболізується цитохромом CYP2D6 до 9-гідроксирисперидону, який чинить аналогічну рисперидону фармакологічну дію. Рисперидон і 9-гідроксирисперидон утворюють активну антипсихотичну фракцію. Цитохром CYP2D6 піддається генетичному поліморфізму. У швидких метаболізаторів CYP2D6 рисперидон швидко перетворюється на 9-гідроксирисперидон, тоді як у повільних метаболізаторів рисперидон перетворюється набагато повільніше. Хоча у швидких метаболізаторів концентрації рисперидону та 9-гідроксирисперидону нижчі, ніж у повільних метаболізаторів, фармакокінетика рисперидону та 9-гідроксирисперидону у комбінації (тобто активної антипсихотичної фракції) після разової та багаторазових доз у швидких та повільних метаболізаторів цитохрому CYP2D6 подібна.

Іншим шляхом метаболізму рисперидону є N-дезалкілування. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини показали, що рисперидон у клінічно значущих концентраціях не пригнічує значно метаболізм лікарських засобів, які метаболізуються ізоферментами цитохрому P450, включаючи CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 та CYP3A5. Через тиждень після застосування препарату 70 % дози виводиться із сечею, 14 % – з калом. Концентрація рисперидону і 9-гідроксирисперидону у сечі дорівнює 35-45 % прийнятої дози. Іншу частину становлять неактивні метаболіти. Після перорального прийому у хворих на психоз період напіввиведення становить приблизно 3 години. Період напіввиведення 9-гідроксирисперидону та активної антипсихотичної фракції досягає 24 годин, а у пацієнтів літнього віку – 34 години.

Лінійність.

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

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

Дослідження одноразового прийому препарату пацієнтами літнього віку та пацієнтами з нирковою недостатністю виявило вищий рівень концентрації у плазмі (AUC та C_{max} у 2-2,5 раза вищі) і зниження кліренсу активної антипсихотичної фракції на 30 % у пацієнтів літнього віку та на 60 % у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів із порушеннями функції печінки спостерігався менший ступінь зв'язування рисперидону з білками плазми.

У пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігалися нормальні рівні концентрації рисперидону в плазмі, але середнє значення вільної фракції рисперидону у плазмі було збільшене на 35 %.

Діти.

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

Стать, расова приналежність та куріння.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування шизофренії та інших психічних розладів, у тому числі підтримуюча терапія, у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на терапію, з метою запобігання рецидиву хвороби;
- лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах (допоміжна терапія у комбінації з нормотиміками як початкове лікування або як монотерапія на період тривалістю до 12 тижнів);
- короткочасне лікування вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією при існуванні загрози заподіяння шкоди собі або іншим;
- симптоматичне лікування зухвалих опозиційних розладів або інших розладів соціальної поведінки у дітей, підлітків та дорослих із 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, нанесення собі тілесних ушкоджень, тривожність та патологічні циклічні дії).

Противопоказання.

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 взаємодій.

Дослідження метаболізму *in vitro* продемонстрували, що розпад рисперидону до 9-гідроксирисперидону може пригнічуватися фенотіазинами, трициклічними антидепресантами та деякими бета-блокаторами, які зв'язуються з CYP 2D6. Таке пригнічення може призвести до збільшення концентрації рисперидону та зменшення активного метаболіту 9-гідроксирисперидону у плазмі. Хоча клінічні дані 12 пацієнтів показали, що амітриптилін не пригнічує розпад рисперидону до 9-гідроксирисперидону, аналіз даних невеликої кількості пацієнтів, які одночасно застосовували ці лікарські засоби, підтверджує те, що клінічний ефект не змінюється.

Рисперидон – слабкий інгібітор CYP 2D6 *in vitro*. Тому не очікується, що Торендо® буде суттєво пригнічувати виведення лікарських засобів, які метаболізуються цими ферментами.

При одночасному застосуванні лікарських засобів, які є індукторами ферментів, метаболізм рисперидону може збільшуватися. Карбамазепін знижує концентрацію активної антипсихотичної фракції у плазмі крові. Клінічні дані продемонстрували, що у пацієнтів, які одночасно застосовували карбамазепін, плазмові концентрації рисперидону та 9-гідроксирисперидону були у 1,7-3,7 рази нижчими. Аналогічні ефекти (зниження концентрації в плазмі активної антипсихотичної фракції) можуть спостерігатися при застосуванні інших індукторів печінкових ферментів CYP 3A4, таких як рифампіцин, фенітоїн та фенобарбітал. При відміні або поновленні прийому карбамазепіну або інших індукторів ферментів CYP 3A4 слід заново оцінити дозування Торендо®, у разі необхідності – відкоригувати. У поодиноких випадках при одночасному застосуванні карбамазепіну та рисперидону спостерігалися токсичні сироваткові концентрації карбамазепіну.

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

Фенотіазини, трициклічні антидепресанти та деякі β-блокатори можуть підвищувати концентрацію рисперидону в плазмі крові, але не концентрацію антипсихотичної фракції. Циметидин у дозі 400 мг 2 рази на добу та ранітидин 150 мг 2 рази на добу збільшували AUC активної антипсихотичної фракції (рисперидону та 9-гідроксирисперидону) на 8 % та 20 % відповідно, хоча це не має клінічного значення.

Було виявлено, що флуоксетин (20 мг/добу) та пароксетин (20 мг/добу) збільшують концентрацію рисперидону у плазмі у 2,5-2,8 та 3-9 разів відповідно. Флуоксетин не впливає на концентрацію 9-гідроксирисперидону у плазмі. Пароксетин у середньому знижує концентрацію 9-гідроксирисперидону у плазмі на 13 %. Загалом концентрація активної антипсихотичної фракції

збільшується на 50 % при одночасному застосуванні флуоксетину та пароксетину. Якщо під час терапії Торендо® призначається або припиняється лікування флуоксетином та пароксетином, лікарю слід переглянути дозу Торендо®. Вплив відміни лікування флуоксетином та пароксетином на фармакокінетику рисперидону або 9-гідроксирисперидону не досліджувався. Еритроміцин (інгібітор СYP 3A4) не впливає на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

У постмаркетинговому періоді спостерігалися випадки клінічно значущої гіпотензії при одночасному застосуванні рисперидону та антигіпертензивних лікарських засобів.

Як і з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні рисперидону з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, наприклад з антиаритмічними препаратами класу Іа (хінідином, прокаїнамідом), антиаритмічними препаратами класу ІІІ (аміодароном, солатолом), трициклічними антидепресантами (амітриптиліном), тетрациклічними антидепресантами (мапролітином), деякими антигістамінними препаратами, іншими антипсихотиками, деякими протималярійними (хініном, мефлохіном), та з препаратами, які спричиняють електролітний дисбаланс (гіпокаліємію, гіпомагnezіємію), брадикардію, або засобами, які пригнічують печінковий метаболізм рисперидону. Даний перелік не є повним.

Інгібітори холінерастери галантамін та донезепіл не виявляють клінічно значущих ефектів на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

Клінічне дослідження за участю 13 пацієнтів продемонструвало, що фармакокінетичні показники літію значно не змінюються, якщо нейролептик, що застосовується одночасно, замінюється Торендо® у дозі 3 мг 2 рази на добу. Сумісність рисперидону з літієм не досліджувалася. При одночасному застосуванні нейролептиків та літію спостерігалися випадки енцефалопатій, екстрапірамідних розладів та злоякісного нейролептичного синдрому. Під час клінічних досліджень більш часто повідомлялося про випадки екстрапірамідних розладів та гіперкінезії при застосуванні літію з нейролептиками, ніж окремо літію.

Торендо® не мав клінічно значимих ефектів на фармакокінетику вальпроату під час проведення дослідження у паралельних групах та дигоксину під час перехресного дослідження взаємодії.

Топірамаат значно знижує біодоступність рисперидону, проте майже не знижує біодоступність активної антипсихотичної фракції. Тому малоймовірно, що така взаємодія є клінічно важливою.

Клоназепам, габапентин, ламотриджин, метилфенідат: зважаючи на фармакокінетику рисперидону та зазначених діючих речовин, взаємодії між ними не очікується, хоча відповідних досліджень не проводилося.

Ризики застосування Торендо® 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 підвищення летальних випадків при одночасному застосуванні з фуросемідом у пацієнтів літнього віку з деменцією див. у розділі «Особливості застосування».

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

Верапаміл, інгібітор СYP 3A4 та Р-глікопротеїну, підвищує концентрацію рисперидону у плазмі крові.

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

Особливості застосування.

Пацієнти літнього віку з деменцією.

Підвищений рівень летальності у пацієнтів літнього віку з деменцією.

Серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які лікувались атипovими антипсихотичними препаратами, спостерігався підвищений рівень летальності порівняно з таким у пацієнтів із групи плацебо в мета-аналізі 17 контрольованих досліджень атипovих антипсихотичних препаратів, включаючи Торендо®. У плацебоконтрольованому дослідженні із застосуванням препарату Торендо® хворим цієї категорії частота випадків летальності становила 4,0 % порівняно з 3,1 % у групі плацебо. Середній вік пацієнтів, які померли, був 86 років (діапазон – 67-100 років).

Специфічний профіль факторів ризику смертності у групі пацієнтів, які приймали Торендо[®], не визначений. Причини смерті були типовими для цієї вікової групи (від 65 років) та включали: серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, пухлини, інфекції (наприклад, пневмонія) та діабет.

Цереброваскулярні побічні ефекти.

У процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень серед пацієнтів з деменцією, яких лікували рисперидоном, спостерігався вищий рівень цереброваскулярних побічних ефектів (інсульти та транзиторні ішемічні атаки) з летальним наслідком порівняно з тими, хто отримував плацебо (середній вік – 85 років; діапазон – 73-97 років).

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

Ризик цереброваскулярних побічних ефектів значно вищий у пацієнтів зі змішаною або судинною деменцією порівняно з деменцією Альцгеймера. Слід ретельно зважити ризик та перевагу призначення Торендо[®] пацієнтам літнього віку з деменцією, особливо ризик інсульту. З особливою обережністю слід призначати препарат Торендо[®] 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 Торендо[®].

Одночасне застосування з фуросемідом.

У процесі плацебо-контрольованого дослідження 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 таким у пацієнтів, які лікувалися 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). Підвищення рівня летальності у пацієнтів, які лікувалися фуросемідом одночасно з рисперидоном, спостерігалось у процесі двох клінічних досліджень із чотирьох. 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. Причина смерті також не була єдиною. 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 Торендо[®] 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 Торендо[®] дітям з такими показаннями віком до 5 років.

Немає досвіду застосування Торендо[®] дітям віком до 15 років для лікування шизофренії та дітям віком від 10 років для лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах. Для дітей доступні дані 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 1 року невідомий. Тому слід проводити регулярний клінічний моніторинг ендокринної системи, включаючи вимірювання зросту та маси тіла, контроль статевого розвитку, потенційних пролактинзалежних ефектів, дослідження екстрапірамідних симптомів та інших рухових розладів.

Сонливість.

Під час плацебо-контрольованих досліджень сонливість часто спостерігалася у дітей з аутизмом.

Більшість випадків були від легкого до помірного ступеня тяжкості. Сонливість спостерігалася переважно на початку лікування з найбільшою частотою впродовж перших двох тижнів лікування та самостійно минала, середня тривалість становила 16 днів. Пацієнтам з сонливістю можна розглянути можливість зміни режиму дозування.

Ортостатична гіпотензія.

Через α_1 -літичну активність рисперидону, особливо на початку лікування, може спостерігатися ортостатична гіпотензія. У постмаркетинговому періоді клінічно значуща гіпотензія спостерігалася під час одночасного застосування рисперидону та антигіпертензивних засобів. Торендо® слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими кардіоваскулярними захворюваннями (такими як серцева недостатність, інфаркт міокарда, порушення провідності, дегідратація, гіповолемія або цереброваскулярні захворювання). У цих випадках дозу слід титрувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід розглянути можливість зменшення дози при виникненні гіпотензії.

Подовження інтервалу QT.

Під час клінічних досліджень подовження інтервалу QT не було асоційоване з рисперидоном. У постмаркетинговому періоді дуже рідко спостерігалися випадки подовження інтервалу QT. Слід з обережністю застосовувати Торендо®, як і інші антипсихотичні засоби, пацієнтам із серцевою аритмією, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, брадикардією чи порушеннями електролітного обміну (наприклад, гіпокаліємія, гіномагніємія), 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.

Лікарі повинні зважувати небезпеку або користь при призначенні антипсихотичних засобів, у тому числі Торендо®, пацієнтам із хворобою Паркінсона або деменцією з тільцями Леві. Застосування рисперидону може погіршити перебіг хвороби Паркінсона. Пацієнти, хворі на будь-яке із зазначених вище захворювань, можуть мати підвищений ризик злоякісного нейрорептичного синдрому, а також підвищену чутливість до антипсихотичних препаратів; таких пацієнтів було виключено з клінічних досліджень. Додатково до екстрапірамідних симптомів маніфестація такої підвищеної чутливості може включати сплутаність свідомості, притуплення больової чутливості та нестійкість постави з частими падіннями.

Нейрорептичний злоякісний синдром.

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

Регуляція температури тіла.

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

Гіперглікемія та цукровий діабет.

Повідомлялося про гіперглікемію, цукровий діабет або загострення існуючого діабету під час лікування препаратом Торендо®. Оцінка зв'язку між застосуванням атипичних антипсихотиків та відхиленнями рівня глюкози ускладнена через підвищений ризик виникнення цукрового діабету у хворих на шизофренію та підвищення частоти захворюваності на цукровий діабет серед населення взагалі. Таким чином, зв'язок між застосуванням атипичних антипсихотичних препаратів та побічними реакціями, пов'язаними з гіперглікемією, до кінця нез'ясований. Хоча

епідеміологічні дослідження вказують на підвищений ризик побічних реакцій, пов'язаних з гіперглікемією, у пацієнтів, які лікуються атипівими нейролептиками. Кожного пацієнта, який застосовує атипіві антипсихотичні препарати, слід перевіряти на наявність симптомів гіперглікемії та цукрового діабету.

Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

Під час застосування антипсихотичних засобів, включаючи рисперидон, спостерігалися випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. У постмаркетинговому періоді агранулоцитоз спостерігався дуже рідко (<1/10 000 пацієнтів). За пацієнтами зі значущим зменшенням кількості лейкоцитів в анамнезі або з медикаментіндукованою лейкопенією/нейтропенією слід ретельно наглядати протягом перших декількох місяців лікування та припинити застосування рисперидону як тільки з'являться ознаки значущого зменшення кількості білих кров'яних тілець та немає інших причин для виникнення цього явища. За пацієнтами із клінічно значущою нейтропенією слід спостерігати щодо виникнення гарячки та інших ознак інфекції та лікувати відповідним чином при виявленні симптомів. Пацієнтам з тяжкою нейтропенією (<1x10⁹/л) лікування рисперидоном слід припинити та слідкувати за кількістю лейкоцитів до відновлення.

Венозна тромбоемболія.

Описані випадки венозної тромбоемболії при застосуванні антипсихотичних лікарських засобів. 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 Торендо[®] та провести відповідні превентивні заходи.

Збільшення маси тіла.

У пацієнтів, які застосовують Торендо[®], є ризик підвищення маси тіла. Рекомендований контроль маси тіла.

Пріапізм

Існує можливість виникнення пріапізму під час лікування препаратом Торендо[®] унаслідок його альфа-адренергічної блокуючої дії.

Противоловальний ефект.

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

Порушення функції печінки та нирок.

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

Гіперпролактинемія.

Дослідження на культурах тканин вказують на те, що ріст клітин у пухлинах молочної залози людини може бути стимульований пролактином. Хоча досі чіткого зв'язку щодо застосування антипсихотичних засобів клінічними та епідеміологічними дослідженнями не показано, рекомендується з обережністю призначати рисперидон пацієнтам з відповідною патологією в анамнезі. Торендо[®] потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам з наявною гіперпролактинемією та пацієнтам з імовірними пролактинзалежними пухлинами.

Судоми.

Слід з обережністю застосовувати Торендо[®] пацієнтам, які мають напади судом чи інші стани в анамнезі, які потенційно знижують судомний поріг.

Інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ICAP).

Під час операцій з видалення катаракти спостерігався інтраопераційний синдром атонічної райдужки у пацієнтів, які лікувалися антагоністами α1-адренергічних рецепторів, у т.ч. Торендо[®].

ICAP може підвищувати ризик ускладнень операції на оці протягом та після хірургічного втручання. Слід повідомити хірурга-офтальмолога про застосування антипсихотичних лікарських засобів в минулому або у період проведення операції. Потенційні переваги припинення терапії препаратами з α1-блокувальною дією перед операцією не встановлені, слід зважити ризик відміни лікування антипсихотичними засобами.

Допоміжні речовини.

Торендо[®], таблетки, вкриті оболонкою, містять лактозу, тому пацієнти зі спадковою непереносимістю галактози, лактазою недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати даний препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Хоча під час досліджень на тваринах не було виявлено розладів репродуктивної системи, спостерігався опосередкований вплив на рівень пролактину. Тератогенного впливу виявлено не було. Контрольовані дослідження за участю вагітних жінок не проводилися.

У новонароджених спостерігалися оборотні екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни, 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.

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

Період годування груддю.

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

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

Торендо® може мати невеликий або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом унаслідок потенційного впливу на нервову систему та органи зору (див. розділ «Побічні реакції»). 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.

Звичайна доза

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

Для досягнення дози 0,25–2,5 мг рекомендується застосовувати рисперидон у формі орального розчину.

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

Шизофренія

Дорослі (віком до 65 років)

Торендо® можна призначати 1 або 2 рази на добу.

Розпочинати прийом слід з 2 мг Торендо® 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 спричинити появу екстрапірамідних симптомів. Оскільки безпека доз, що перевищують 16 мг на добу, не вивчалася, дози, що перевищують цей рівень, застосовувати не можна. У разі необхідності додаткової седатції можна одночасно застосовувати бензодіазепін

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.

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

Рекомендована початкова доза Торендо® – 2 мг 1 раз на добу, ввечері. Дозу можна індивідуально

збільшити додаванням 1 мг на 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 препарату Торендо[®] необхідно періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії. Немає даних щодо ефективності Торендо[®] при лікуванні гострої біполярної манії тривалістю понад 12 тижнів. Якщо Торендо[®] 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 Торендо[®].

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, підвищуючи на 0,5 мг 2 рази на добу. Оскільки досвід застосування пацієнтам літнього віку обмежений, рекомендується обережність.

Діти віком від 10 років.

Рекомендована початкова доза – 0,5 мг 1 раз на добу, вранці або ввечері. Дозу можна індивідуально збільшувати, додаючи від 0,5 до 1 мг на добу не частіше ніж через кожні 24 години до досягнення рекомендованої дози 2,5 мг на добу. Ефективність лікування було продемонстровано у діапазоні доз від 0,5 до 6 мг на добу, дози вище 6 мг на добу не вивчалися.

Пацієнтам із сонливістю може бути рекомендовано розподіл добової дози на два прийоми. Як і при інших видах симптоматичного лікування, при довготривалому застосуванні Торендо[®] необхідно періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії. Немає досвіду застосування Торендо[®] для лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах у дітей віком до 10 років.

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

Рекомендована початкова доза – 0,25 мг 2 рази на добу. За необхідності дозу можна збільшити шляхом підвищення дози на 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. Після досягнення оптимальної дози можна розглянути можливість прийому дози 1 раз на добу. Як і при інших видах симптоматичного лікування, при довготривалому застосуванні Торендо[®] необхідно періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії.

Відміна препарату Торендо[®] 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 поведінки або агресивної поведінки

Пацієнти з масою тіла ≥ 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 (діти віком від 5 років та дорослі) 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 Торендо[®] необхідно періодично переглядати і коригувати протягом усієї терапії.

Немає досвіду застосування Торендо[®] для симптоматичного лікування розладів соціальної поведінки або агресивної поведінки у дітей віком до 5 років.

Аутизм (діти віком від 5 років)

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

Пацієнти з масою тіла < 50 кг

Рекомендована початкова доза становить 0,25 мг 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 Торендо® для дітей з аутизмом (добова доза в мг/добу)

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/добу.

Торендо® можна застосовувати 1 або 2 рази на добу.

Пацієнтам, у яких виникає сонливість після прийому препарату, краще застосовувати добову дозу Торендо® перед сном або у два прийоми. 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 задля досягнення оптимального відношення клінічної ефективності та безпеки.

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

Немає досвіду застосування Торендо® для симптоматичного лікування аутизму у дітей віком до 5 років.

Для досягнення дози 0,25-1 мг рекомендується застосовувати рисперидон у формі орального розчину.

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.

Торендо® потрібно застосовувати з обережністю даній категорії пацієнтів.

Перехід із терапії іншими антипсихотичними засобами.

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

Діти.

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

Передозування.

Симптоми.

Ознаки та симптоми передозування, що спостерігались, – це відомі побічні реакції препарату, що проявляються у посиленій формі: сонливість і седация, тахікардія та артеріальна гіпотензія, а також екстрапірамідні симптоми. При передозуванні повідомлялося про подовження інтервалу QT та судоми; тріпотіння-мерехтіння, асоційоване з передозуванням препаратом Торендо® у комбінації з пароксетином.

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

Лікування.

Слід забезпечити та підтримувати вільну прохідність дихальних шляхів для забезпечення адекватної вентиляції та оксигенації. Необхідно розглянути можливість промивання шлунка (після інтубації, якщо пацієнт непритомний) та призначення активованого вугілля разом із проносним засобом не пізніше ніж за 1 годину після прийому препарату. Показане серцево-судинне моніторування, що включає безперервну реєстрацію ЕКГ для виявлення можливої аритмії. Торендо® не має специфічного антидоту. Таким чином, слід виконувати відповідні підтримуючі заходи. Артеріальну гіпотензію та судинний колапс слід лікувати такими заходами як внутрішньовенні вливання та/або симпатоміметичні препарати. У разі розвитку гострих екстрапірамідних симптомів слід призначати антихолінергічні препарати. Слід продовжувати постійне медичне спостереження та моніторинг до моменту, коли пацієнт одужає.

Побічні реакції.

Найчастіші побічні реакції, про які повідомлялося (частота $\geq 10\%$): паркінсонізм, седация/сонливість, головний біль та безсоння. Паркінсонізм та акатизія є дозозалежними побічними реакціями.

Побічні реакції, наведені нижче, включають ті, про які повідомлялося під час клінічних випробувань та у постмаркетинговому періоді. Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (частоту не можна встановити з доступних даних).

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

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

<i>З боку психіки</i>	
Дуже часто	безсоння ^d
Часто	розлади сну, ажитація, депресія, тривога
Нечасто	манія, сплутаність свідомості, зниження лібідо, знервованість, нічні жахи
Рідко	притуплений афект, аноргазмія
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	седація/сонливість, паркінсонізм ^d , головний біль
Часто	акатизія ^d , дистонія ^d , запаморочення, дискінезія ^d , тремор
Нечасто	пізня дискінезія, церебральна ішемія, відсутність реакції на подразники, втрата свідомості, пригнічений рівень свідомості, судоми ^d , синкопе, психомоторна гіперактивність, розлади рівноваги, порушення координації, постуральне запаморочення, порушення уваги, дизартрія, розлади смакових відчуттів, гіпестезія, парестезія
Рідко	злякисний нейролептичний синдром, цереброваскулярні розлади, діабетична кома, ритмічне похитування голови
<i>З боку органів зору</i>	
Часто	розмитість зору, кон'юнктивіт
Нечасто	світлобоязнь, сухість очей, збільшення слезовиділення, почервоніння очей
Рідко	глаукома, порушення руху очних яблук, ротаторний ністагм, утворення кірки на краю повіки, інтраопераційний синдром атонічної райдужки ^c
<i>З боку органів слуху</i>	
Нечасто	вертиго, тиніт, біль у вухах
<i>З боку серцевої діяльності</i>	
Часто	тахікардія
Нечасто	фібриляція передсердь, атріовентрикулярна блокада, порушення провідності серця, подовження інтервалу QT на ЕКГ, брадикардія, відхилення на ЕКГ, відчуття серцебиття
Рідко	синусова аритмія
Частота невідома	синдром постуральної ортостатичної тахікардії
<i>З боку судинної системи</i>	
Часто	артеріальна гіпертензія
Нечасто	гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи
Рідко	легенева емболія, тромбоз вен
<i>З боку дихальної системи</i>	
Часто	диспное, фаринго-ларингеальний біль, кашель, епістаксис, закладеність носа
Нечасто	аспіраційна пневмонія, легеневий застій, погіршення прохідності дихальних шляхів, хрипи, свистяче дихання, дисфонія, розлади дихання
Рідко	синдром нічного апное, гіпервентиляція
<i>З боку травної системи</i>	
Часто	біль у животі, дискомфорт у животі, блювання, нудота, запор, діарея, диспепсія, сухість у роті, зубний біль
Нечасто	нетримання калу, фекалома, гастроентерит, дисфагія, здуття живота
Рідко	панкреатит, обструкція шлунково-кишкового тракту, набрякання язика, хейліт
Дуже рідко	непрохідність кишечника
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	
Нечасто	підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази, підвищення рівня печінкових ферментів
Рідко	жовтяниця
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Часто	висипання, еритема
Нечасто	кропив'янка, свербіж, алопеція, гіперкератоз, екзема, сухість шкіри, зміна кольору шкіри, акне, себорейний дерматит, захворювання шкіри,

Лиса

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

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

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

^c Було виявлено протягом постмаркетингового спостереження.

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

Дистонія включає дистонію, гіпертонію, кривошию, мимовільні м'язові скорочення, міогенні контрактири, блефароспазм, рух очного яблука, параліч язика, тик (у ділянці обличчя), ларингоспазм, міотонію, опістотонус, ротоглотковий спазм, плевротонус, спазм язика, тризм. Включено більший перелік симптомів, що не обов'язково мають екстрапірамідне походження. **Безсоння** включає: порушення засинання, інтрасомнічний розлад. **Судоми** включають: великий епілептичний напад. **Менструальні розлади** включають: нерегулярні менструації, олігоменорею. **Набряк** включає: генералізований набряк, периферичний набряк, «крапчастий» набряк.

Побічні реакції паліперидону

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

Побічні реакції, властиві антипсихотичним лікарським засобам

Подовження інтервалу QT

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

Венозна тромбоемболія

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

Збільшення маси тіла

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

У групі 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

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

Пацієнти літнього віку з деменцією

Транзиторна ішемічна атака та цереброваскулярні розлади – побічні реакції, про які повідомлялося протягом клінічних досліджень із частотою 1,4 % та 1,5 % відповідно у пацієнтів літнього віку з деменцією. Окрім цього, про такі побічні реакції повідомлялося з частотою ≥ 5 % у пацієнтів літнього віку з деменцією та з щонайменше з удвічі вищою частотою, ніж у інших категорій дорослих пацієнтів: інфекції сечовивідних шляхів, периферичний набряк, летаргія та кашель.

Діти

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

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

Вплив тривалого лікування рisperидоном на статеве дозрівання і ріст недостатньо вивчені.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 2, 3 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/
KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

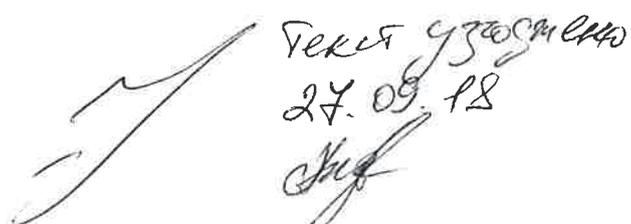
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/
Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Текст узгоджено
27.09.18
[Signature]