

280 mm

740 mm

ROSEMIDE® ODT
TABLETS/UA

30x161x120x120x3

**ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу**

**ROSEMID® ODT
(ROSEMIDE® ODT)**

Склад:
діюча речовина: risperidon;
кожна таблетка містить рisperидону 1 мг або 2 мг, або 4 мг;
допоміжні речовини: маніт (E 421), натрію кроскармеллоза, заліза оксид червоний (E 172), аспартам (E 951), ароматизатор «Powder 59939P10951», ароматизатор Powderago «М'ятний Преміум», кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки по 1 мг та по 2 мг: круглі таблетки зі скошеними краями, рожевого кольору, з вкравленнями, з тисненням «К» з одного боку та гладкі з іншого боку;
таблетки по 4 мг: круглі, двоопуклі таблетки рожевого кольору з вкравленнями, гладкі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинамія.
Рisperидон – це селективний моноамінергічний антагоніст з унікальними властивостями. Він виявляє високу афінність до серотонінергічних 5-HT₁ і дофамінергічних D₂-рецепторів. Рisperидон зв'язується також з α₁-адренергічними рецепторами та з меншою афінністю – з Н₁-гістамінергічними та α₂-адренергічними рецепторами. Рisperидон не виявляє афінності відносно холінергічних рецепторів. Хоча рisperидон є потужним D₂-антагоністом, що пов'язує з його ефективністю щодо продуктивної симптоматики шизофренії, він не спричиняє значного пригнічення моторної активності та меншою мірою індукує катаlepsію порівняно з класичними нейролептиками. Збалансований центральний антагонізм відносно серотоніну та дофаміну зменшує схильність до екстрапірамідних побічних ефектів і розширює терапевтичний вплив препарату з охопленням негативних та афективних симптомів шизофренії.

Фармакокінетика.
Рisperидон у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, та розчин для перорального застосування є біоеквівалентними до таблеток, вкритих оболонкою.
Рisperидон метаболізується до 9-гідроксирisperидону, який чинить подібну до рisperидону фармакологічну дію.

Всмоктування.
Після перорального прийому рisperидон повністю абсорбується та досягає пікових концентрацій у плазмі крові в межах 1–2 годин, у пацієнтів літнього віку – у межах 2–3 годин. Абсолютна біодоступність після перорального застосування рisperидону становить 70 % (CV=25 %). Відносна біодоступність після перорального застосування рisperидону у таблетках становить 94 % (CV=10 %) у порівнянні з застосуванням у формі розчину. Іка не впливає на абсорбцію препарату, тому рisperидон можна призначати незалежно від прийому їжі. Абсолютна біодоступність становить 66 % у швидких метаболізаторів, та 82 % у повільних.

Розподіл.
Рisperидон швидко розподіляється в організм. Об'єм розподілу становить 1–2 л/кг. У плазмі крові рisperидон зв'язується з альбуміном і кислими α₁-глікопротеїном. Рisperидон на 90 % зв'язується з білками плазми, 9-гідроксирisperидон – на 77 %. Рівноважна концентрація рisperидону в організмі у більшості пацієнтів досягається протягом 1 дня. Рівноважна концентрація 9-гідроксирisperидону досягається протягом 4–5 днів.
Біотрансформація та виведення.
Рisperидон метаболізується цитохромом CYP2D6 до 9-гідроксирisperидону, який чинить аналогічну рisperидону фармакологічну дію. Рisperидон і 9-гідроксирisperидон утворюють активну антипсихотичну фракцію. Цитохром CYP2D6 піддається генетичному поліморфізму. У швидких метаболізаторів CYP2D6 рisperидон швидко перетворюється на 9-гідроксирisperидон, тоді як у повільних метаболізаторів рisperидон перетворюється набагато повільніше. Хоча у швидких метаболізаторів концентрації рisperидону та 9-гідроксирisperидону нижчі, ніж у повільних метаболізаторів, фармакокінетика рisperидону та 9-гідроксирisperидону у комбінації (тобто активної антипсихотичної фракції) після разової та багаторазових доз у швидких та повільних метаболізаторів цитохромом CYP2D6 подібна.

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

Концентрації рisperидону в плазмі пропорційні дозі препарату (в межах терапевтичних доз).
Пацієнти літнього віку та пацієнти з порушеннями функцій нирок, печінки.
У ході фармакокінетичного дослідження одноразового прийому препарату пацієнтами літнього віку було продемонстровано, що у таких пацієнтів на 43 % вищий рівень концентрації активної антипсихотичної фракції, на 38 % довший період напіввиведення та на 30 % знижених кліренс активної антипсихотичної фракції.
У дорослих пацієнтів з порушенням функцій нирок значення кліренсу активної фракції становило – 48 % від такого у дорослих без порушень функцій нирок. У дорослих пацієнтів із тяжким порушенням функцій нирок значення кліренсу становило – 31 % від такого у дорослих без порушень функцій нирок. Період напіввиведення активної фракції становив 16,7 год у молодих дорослих пацієнтів, 24,9 год у дорослих із помірним порушенням функцій нирок (або довшим у – 1,7 раза за такої у молодих дорослих пацієнтів). У пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігалися нормальні рівні концентрації рisperидону в плазмі крові, але середні значення вільної фракції рisperидону у плазмі крові було збільшено на 37,1 %.

Після перорального застосування значення кліренсу та періоду напіввиведення рisperидону та активної антипсихотичної фракції у пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функцій печінки суттєво не відрізнялися від таких у молодих здорових добровольців.
Діти.
Фармакокінетика рisperидону, 9-гідроксирisperидону та активної антипсихотичної фракції у дітей подібна до такої у дорослих.

Спільна расова приналежність та куріння.
Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив видимого впливу статі, віку чи звички курити на фармакокінетику рisperидону чи активної антипсихотичної фракції.

Клінічні характеристики.

Показання.

- лікування шизофренії;
- лікування маніакальних епізодів від помірного до важкого ступеня при біполярних розладах;
- короточасне лікування (до 6 тижнів) вираженої агресії у пацієнтів з деменцією Альцгеймерського типу від помірного до важкого ступеня при існуванні загрози залядання шкоди собі чи іншим та при відсутності відповідей на нефармакологічні методи лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»);
- симптоматичне корототривоче лікування (до 6 тижнів) вираженої агресії при розладах поведінки у дітей від 5 років та підлітків з розумовим розвитком нижче середнього або розумовою відсталістю, діагностованою за критеріями DSM-IV, у яких тяжкість агресивної або іншої деструктивної поведінки вимагає фармакологічного лікування. Фармакологічне лікування повинно бути невід'ємною частиною комплексної програми лікування, що включає психологічну підтримку та виховні заходи. Рекоменується, щоб рisperидон призначався фахівцем у галузі дитячої неврології, дитячої та підліткової психіатрії або лікарем, який має досвід лікування поведінкових порушень у дітей та підлітків.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної компоненти або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
Деменція та симптоми хвороби Паркінсона (ригідність, брадихінія та паркінсонічні порушення постави).
Деменція та палора на деменцію з тільцями Леви (окрім симптомів деменції, щонайменше два з таких симптомів: паркінсонізм, візуальні галюцинації, хиткість ходи).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.
Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.
Як і з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні рisperидону з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, наприклад з антиаритмічними препаратами (хінідином, дизопирамідом, прокаїномедом, аміодароном, соталолом), трициклічними антидепресантами (амітриптиліном), тетрациклічними антидепресантами (мапротиліном), деякими антигистамінними препаратами, іншими антипсихотиками, деякими протималарійними (хініном, мепфлохіном) та з препаратами, які спричиняють електролітний дисбаланс (гіпокаліємію, гіпомагнезіємію), брадикардію, чи засобами, які пригнічують печінковий метаболізм рisperидону. Даний перелік є ориєнтованим та не повним.
Засоби центральної дії та алкоголь.
Рisperидон слід з обережністю застосовувати у комбінації з іншими субстанціями центральної дії, у тому числі з алкоголем, опіатами, антигистамінними засобами та бензодіазепінами, через підвищений ризик седації.
Леводопа та агоністи допаміну.
Рisperидон може виявляти антагоністичні ефекти до леводопи та інших антагоністів допаміну. Якщо така комбінація вважається необхідною, особливо у термінальній стадії хвороби Паркінсона, потрібно призначати найменші ефективні дози кожного з препаратів.
Лікарські засоби з агітентивним ефектом.
У постмаркетинговий період спостерігалися випадки клінічно значущої гіпотензії при одночасному застосуванні рisperидону та антигептереназивних лікарських засобів.
Психостимулятори.
Застосування рisperидону у комбінації із психостимуляторами (наприклад метилфенідатом) може спричинити появу екстрапірамідних симптомів після коригування дози одного або обох препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування перорального рisperидону з паліпериδοном не рекомендується, оскільки паліперидон є активним метаболітом рisperидону і їх комбінація може призвести до додаткового впливу активної антипсихотичної фракції.
Фармакокінетичні взаємодії.
Іка не впливає на абсорбцію рisperидону.
Рisperидон головним чином метаболізується за участю CYP2D6 і меншою мірою – CYP3A4. Рisperидон та його активний метаболіт 9-гідроксирisperидон є субстратами Р-глікопротеїну (Р-п). Речовини, які модифікують активність CYP2D6, або потужні індуктори активності CYP3A4 та/або Р-п можуть впливати на фармакокінетику активної антипсихотичної фракції рisperидону.
Потужні індуктори CYP2D6.
При одночасному застосуванні рisperидону з потужним індуктором CYP2D6 може підвищуватися концентрація рisperидону в плазмі крові, але менше, ніж концентрація активної антипсихотичної фракції. Вищі дози потужного індуктора CYP2D6 можуть підвищувати концентрацію активної антипсихотичної фракції рisperидону (наприклад пароксетину, див. нижче). Очікується, що інші індуктори CYP2D6, такі як хінідин, можуть впливати на концентрацію рisperидону в плазмі крові подібним чином. На початку одночасного застосування, а також у разі відміни застосування пароксетину, хінідину або іншого сильного індуктора CYP2D6, особливо у великих дозах, лікар має переглянути дозу рisperидону.
Індуктори CYP3A4 та Р-п.
Одночасне застосування рisperидону з потужними індукторами CYP3A4 та/або Р-п може суттєво підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції рisperидону в плазмі крові. На початку одночасного застосування, а також у разі відміни ітраконазолу або інших потужних індукторів CYP3A4 та/або Р-глікопротеїну лікар має переглянути дозу рisperидону.
Індуктори CYP3A4 та Р-п.
Одночасне застосування рisperидону з потужними індукторами CYP3A4 та/або Р-п може знизити концентрацію активної антипсихотичної фракції рisperидону у плазмі крові. На початку терапії, а також у разі відміни карбамазепіну чи інших сильних індукторів CYP3A4/ Р-глікопротеїну лікар має переглянути дозу рisperидону. Ефект застосування індукторів CYP3A4 залежить від часу, максимальний вплив може бути досягнута щонайменше через 2 тижні після початку лікування. Відповідно, після припинення застосування індукція CYP3A4 може тривати щонайменше 2 тижні.

Лікарські засоби з високим ступенем зв'язування з білками крові.
При застосуванні рisperидону разом з іншими лікарськими засобами, які значною мірою зв'язуються з білками крові, клінічно вираженого витіснення будь-якої препарату з білкової фракції не спостерігалося. При одночасному застосуванні з таким лікарським засобом слід ознайомитися з його інструкцією для медичного застосування щодо шляхів метаболізму та необхідності коригування дози.
Діти.
Дослідження взаємодій проводилися лише за участю дорослих пацієнтів. Невідомо, чи можуть отримані результати бути застосовані до дітей.
Одночасне застосування психостимуляторів (наприклад метилфенідату) з рisperидону у дітей не впливало на фармакокінетику та ефективність рisperидону.
Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику рisperидону.

Антибактеріальні лікарські засоби

- Еритромицин, помірний індуктор CYP3A4 та індуктор Р-п, не змінює фармакокінетику рisperидону та активної антипсихотичної фракції.
- Рифампіцин, потужний індуктор CYP3A4 та індуктор Р-п, знижує концентрацію активної антипсихотичної фракції в плазмі крові.

Індуктори холінергастери

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

Протипептичні лікарські засоби

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

Протигрибкові лікарські засоби

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

Антипсихотичні лікарські засоби

- Фенотиазини можуть підвищувати концентрацію рisperидону в плазмі крові, але не активної антипсихотичної фракції.

Противірусні лікарські засоби

- Індуктори протеази: дані досліджень відсутні; оскільки ритонавір є потужним індуктором CYP3A4 та слабким індуктором CYP2D6, ритонавір та індуктори протеази, підієлені ритонавіром, можуть підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції рisperидону.

Бета-блокатори

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

Блокатори кальцевих каналів

- Верапаміл, помірний індуктор CYP3A4 та індуктор Р-п, підвищує концентрацію рisperидону та активної антипсихотичної фракції в плазмі крові.

Лікарські засоби для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту

- Антагоніст Н₂-рецепторів: циметидин та ранітидин, слабкі індуктори CYP2D6 і CYP3A4, підвищують біодоступність рisperидону та мінімально впливають на біодоступність активної антипсихотичної фракції.

СІЗЗС та трициклічні антидепресанти

- Флуоксетин, потужний індуктор CYP2D6, підвищує концентрацію рisperидону в плазмі крові, але менше, ніж концентрацію активної антипсихотичної фракції.
- Пароксетин, потужний індуктор CYP2D6, підвищує концентрацію рisperидону в плазмі крові, але у дозі до 20 мг на добу) менше, ніж концентрацію активної антипсихотичної фракції. Проте вищі дози пароксетину можуть підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції.
- Трициклічні антидепресанти можуть підвищувати концентрацію рisperидону в плазмі крові, але не активної антипсихотичної фракції. Амітриптилін не впливає на фармакокінетику рisperидону та активної антипсихотичної фракції.

Сертралін, слабкий індуктор CYP2D6, та флувоксамін, слабкий індуктор CYP3A4, у дозах до 100 мг на добу не спричиняють клінічно важливих змін концентрації активної антипсихотичної фракції рisperидону. Однак дози сертраліну або флувоксаміну, що перевищують 100 мг на добу, можуть підвищити концентрацію активної антипсихотичної фракції рisperидону.

Вплив рisperидону на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Протипептичні лікарські засоби

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

Антипсихотичні лікарські засоби

- Арипипразол, субстрат CYP2D6 та CYP3A4: пероральні або ін'єкційні лікарські форми рisperидону не впливають на фармакокінетику арипипразолу та його активного метаболіту деїдродарипипразолу.

Глікозиди наперстянки

- Рisperидон не має клінічно важливого впливу на фармакокінетику дигоксину.

Літій

- Рisperидон не має клінічно важливого впливу на фармакокінетику літію.

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

Особливості застосування.
Пацієнти літнього віку з деменцією.
Підвищений рівень смертності.
Серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які лікувалися атипичними антипсихотичними препаратами, спостерігався підвищений рівень смертності порівняно з таким у пацієнтів групи плацебо в метааналізі 17 контрольованих досліджень атипичних антипсихотичних препаратів, включаючи рisperидон. У плацебоконтрольованому дослідженні із застосуванням рisperидону хворим цієї категорії частота летальних випадків становила 4,0 % порівняно з 3,1 % у групі плацебо. Діагностичне відношення шансів (95% довірчий інтервал) становило 1,21 (0,7, 2,1). Середні вік пацієнтів, які померли, був 86 років (діапазон – 67–100 років). Дані одержані під час двох великих обсерваційних досліджень, свідчать про те, що у людей літнього віку з деменцією, які лікувалися звичайними (типичними) антипсихотичними препаратами, ризик смертності був дещо вищий порівняно з пацієнтами, які не отримували антипсихотичних препаратів. На підставі наявних даних досліджень точний рівень ризику не можна вказати, а причина підвищення ризику невідомо.

Одночасне застосування з фуроосемідом.
У ході плацебоконтрольованого дослідження у пацієнтів літнього віку з деменцією підвищений рівень смертності спостерігався при одночасному застосуванні рisperидону з фуроосемідом (7,3 %; середній вік – 89 років, діапазон – 75–97 років) порівняно з таким у пацієнтів, які лікувалися тільки рisperидоном (3,1 %; середній вік – 84 роки, діапазон – 70–96 років) або тільки фуроосемідом (4,1 %; середній вік – 80 років, діапазон – 67–90 років). Підвищення рівня смертності серед пацієнтів, які лікувалися одночасно рisperидоном та фуроосемідом, спостерігалося у ході двох клінічних досліджень з чотирьох. У пацієнтів, які одночасно застосовували рisperидон з іншими діуретиками, підвищеного рівня смертності зафіксовано не було.

Патофізіологічні механізми підвищення цього факту не встановлено. Причина смерті також не була єдиною. Однак слід дотримуватися особливої обережності, призначаючи препарат у таких випадках, а також потрібно провести оцінку ризиків та користі цієї комбінації або комбінації з іншими потенційними діуретиками, перш ніж призначати препарат. Серед пацієнтів, які разом з рisperидоном приймали інші діуретики, не спостерігалося підвищення рівня смертності. Незалежно від лікування депретація була загальним фактором ризику летальності, її слід ретельно контролювати у пацієнтів з деменцією.

Цереброваскулярні побічні реакції.
У ході плацебоконтрольованих клінічних досліджень у пацієнтів з деменцією, які лікували рisperидоном, спостерігався вищий рівень (приблизно в 3 рази) виникнення цереброваскулярних побічних ефектів (інсульту та транситорні 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 (серйозних та несерйозних, комбінованих) у 3,3 % (33/1009) пацієнтів, які лікувалися рisperидоном, порівняно з 1,2 % (8/712) пацієнтів, які застосовували плацебо. Співвідношення між групами рisperидону та плацебо (співвідношення шансів; 95 % ДІ) становило 2,96 (1,34; 7,50). Механізм такого підвищеного ризику невідомий. Не можна виключити підвищений ризик розвитку ЦВБП у інших антипсихотичних препаратів або інших груп пацієнтів. Рisperидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами ризику виникнення інсульту.

Ризик цереброваскулярних побічних ефектів значно вищий у пацієнтів зі змішаною або судинною деменцією в порівнянні з деменцією Альцгеймера. Тому пацієнтам з іншими типами деменції, окрім деменції Альцгеймера, не слід призначати лікування рisperидоном.
Слід ретельно зважити всі ризики та переваги призначення рisperидону пацієнтам літнього віку з деменцією, особливо ризик інсульту. Слід проінструктувати пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, негайно повідомити про ознаки можливих цереброваскулярних розладів, таких як раптова слабкість, оміння обличчя, рух або нгі, а також розлади мовлення та зору. Слід невідкладно розглянути всі можливі варіанти лікування, включаючи переривання терапії рisperидоном.

Для стійкої агресії пацієнтам із хворобою Альцгеймера від помірного до важкого ступеня рisperидон призначають лише для короточасного застосування як доповнення до нефармакологічних заходів, які показали обмежену або нульову ефективність, за умови відсутності потенційної загрози залядання шкоди собі чи іншим.
Під час лікування необхідно регулярно оцінювати стан пацієнтів і переглядати необхідність подальшої терапії.

Орестатина гіпотензія.
Орестатина активність рisperидону, особливо на початку лікування, може спостерігатися орестатина гіпотензія. У постмаркетинговий період клінічно значуща гіпотензія спостерігалася під час одночасного застосування рisperидону та антигептереназивних засобів. Рisperидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (таких як серцева недостатність, інфаркт міокарда, порушення кровотоку, депретація, гіповолемія або цереброваскулярні захворювання). У цих випадках дозу слід поступово зменшувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При виникненні гіпотензії слід розглянути можливість зменшення дози.

Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.
Під час застосування антипсихотичних засобів, включаючи рisperидон, спостерігалися випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. У постмаркетинговий період агранулоцитоз спостерігався дуже рідко (<1/1000 пацієнтів).
За пацієнтами зі значним зменшенням кількості лейкоцитів в анамнезі або з медикамент-індукованою лейкопенією/нейтропенією слід ретельно наглядати протягом перших декількох місяців лікування та припинити застосування рisperидону при появі ознак значного зменшення кількості лейкоцитів і з відсутності інших причин для такого зниження.
За пацієнтами із клінічно значущою нейтропенією слід спостерігати стосовно виникнення гарячки та інших ознак інфекції та лікувати відповідним чином при виявленні симптомів. У разі тяжкої нейтропенії (<1x10⁹/л) лікування рisperидоном слід припинити та слідувати за кількістю лейкоцитів і переглядати необхідність подальшої терапії.

Пізнє дискінезія/екстрапірамідні симптоми.
При застосуванні препаратів із властивостями антигоністів дофамінових рецепторів відмічалось виникнення пізньої дискінезії, що характеризується нямовільними ритмічними рухами (переважно язика та/чи обличчя). Виникнення екстрапірамідних симптомів є фактором ризику розвитку пізньої дискінезії. Якщо виникають ознаки та симптоми пізньої дискінезії, слід розглянути питання щодо відміни всіх антипсихотичних препаратів.
Слід бути обережними при одночасному застосуванні психостимуляторів (наприклад метилфенідату) та рisperидону, оскільки при коригуванні дози будь-якого або обох лікарських засобів можуть виникати екстрапірамідні симптоми. Рекомендована поступова відміна лікування психостимуляторами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Злоякісний нейролептичний синдром.
При застосуванні класичних нейролептичних лікарських засобів рідко відзначаються випадки виникнення злоякісного нейролептичного синдрому, що характеризується гіпертермією, ригідністю м'язів, нестабільністю вегетативних функцій, порушенням свідомості та підвищенням рівня креатинфосфокинази. Додаткові ознаки включають міоглобурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. У разі розвитку злоякісного нейролептичного синдрому необхідно відмінити всі антипсихотичні препарати, включаючи рisperидон.
Хвороба Паркінсона та деменція з тільцями Леви.
Лікарі повинні зауважити небезпеку при застосуванні антипсихотичних засобів, у тому числі рisperидону, пацієнтам із хворобою Паркінсона або деменцією з тільцями Леви (див. розділ «Протипоказання»). Застосування рisperидону може погіршити перебіг хвороби Паркінсона. Пацієнти, хворі на будь-яке із означених вище захворювань, можуть мати підвищений ризик нейролептичного злоякісного синдрому, а також підвищену чутливість до антипсихотичних препаратів (наприклад сплутаність свідомості, приглушення больової чутливості та нестійкість постави з частими падіннями) на додачу до екстрапірамідних симптомів).

Гіперлікемія та цукровий діабет.
Під час лікування рisperидоном повідомлялося про випадки розвитку гіперлікемії, цукрового діабету та загострення вказує існуючого цукрового діабету.
У деяких випадках повідомлялося про попередню надмірну масу тіла, що могло бути провокуючим фактором. У зв'язку з цим дуже рідко повідомлялося про випадки кетоацидозу та рідко про розвиток діабетичної коми. Рекомендується проводити відповідні клінічні моніторинги згідно з нормами застосування антипсихотичних препаратів. Пацієнти, які приймають будь-які атипові антипсихотичні препарати, включно з рisperидоном, повинні перебувати під наглядом щодо виникнення у них симптомів гіперлікемії (такі як, наприклад, поліпсія, поліурія, поліфіфія та слабкість), а пацієнти з цукровим діабетом повинні регулярно проходити обстеження щодо поліпшення контролю рівня глюкози.

Збільшення маси тіла.
При застосуванні рisperидону повідомляли про випадки значного підвищення маси тіла. Рекомендований контроль маси тіла.
Гіперпролактинемія.
Гіперпролактинемія є частим побічним явищем при лікуванні рisperидоном. Пацієнтам із наявними побічними явищами, що можуть залежати від рівня пролактину в плазмі крові (наприклад із некомпакцією, менструальними розладами, ановуляцією, порушеннями здатності до зачаття, зниженням лібідо, еректильною дисфункцією та г

280 mm

740 mm

пациєнти, 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 вжити відповідних превентивних заходів.

Інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ICAP).

Під час операцій з видалення катаракти спостерігався інтраопераційний синдром атонічної райдужки у пацієнтів, які лікувалися антагоністами α_2 -адренергічних рецепторів, у т. ч. рисперидоном.

ICAP може підвищувати ризик ускладнень операції на очі протягом та після хірургічного втручання. Слід повідомити хірурга-офтальмолога про застосування антипсихотичних лікарських засобів в минулому або у період проведення операції. Потенційні переваги припинення терапії препаратами з α_2 -блокувальною дією перед операцією не встановлені, слід зважити ризик відміни лікування антипсихотичними засобами.

Діти

Перед призначенням рисперидону дітям чи підліткам з розладом поведінки слід ретельно зважити співвідношення ризику і користі, оцінити фізичні та соціальні причини агресивної поведінки, такі як більшість подразники або невідповідна реакція на навколишнє середовище. Заспокійливий ефект рисперидону слід ретельно контролювати у неадекватних пацієнтів через можливі наслідки для здатності до навчання. Зміна часу введення рисперидону може покращити вплив седації на здатність дітей та підлітків концентрувати увагу.

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

Через потенційний вплив тривалої гіперпролактинемії на ріст та статево дозрівання у дітей слід зважити необхідність регулярного клінічного контролю ендокринологічного статусу пацієнта, включаючи вимірювання зросту, маси тіла, контроль статевого дозрівання, менструального циклу та інших явищ, залежних від пролактину. Результати малоого постмаркетингового дослідження методом спостереження продемонстрували, що пацієнти віком 8–16 років, які отримували рисперидон, були у середньому на 3,0–4,8 см вищими, ніж ті, хто отримував інші антипсихотичні лікарські засоби. Даних цього дослідження недостатньо для визначення того, чи впливає рисперидон на остаточний ріст у дорослому віці або чи результати вимірювань прямо залежать від впливу рисперидону на ріст кісток, чи саме захворювання має вплив на ріст кісток, чи це є результатом кращого контролю захворювання та як результат – фіксація більшого росту.

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

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

Препарат містить аспартам (E 951), який є похідним фенілаланіну, що являє небезпеку для хворих на фенілкетонурию.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. Хоча під час досліджень на тваринах не було виявлено тератогенного впливу, спостерігалися інші прояви репродуктивної токсичності. Потенційний ризик для людей невідомий.

У новонароджених, чи матері застосовували антипсихотичні засоби (у тому числі рисперидон) протягом останнього триместру вагітності, існує ризик виникнення оборотних екстрапірамідних симптомів та/або синдрому відміни препарату. Ці симптоми включають ажитацію, незвично підвищений або знижений м'язовий тонус, тремор, сонливість, розлади дихання або проблеми з годуванням. Ці ускладнення можуть бути різної тяжкості. Тому слід ретельно спостерігати за станом новонароджених.

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

Годування груддю.

У ході досліджень на тваринах рисперидон і 9-гідроксирисперидон виділялися у грудне молоко. Є спостереження, що рисперидон і 9-гідроксирисперидон можуть також виділятися у грудне молоко людини.

Немає даних щодо побічних реакцій у немовлят, які перебувають на грудному годуванні. Тому слід зважити переваги годування груддю та потенційні ризики для дитини.

Фертильність

Як і інші лікарські засоби, які є антагоністами дофамінових D₂-рецепторів, рисперидон підвищує рівень пролактину. Гіперпролактинемія може пригнічувати вироблення гонадотропін-рилізінг-гормону в гіпоталамусі, що призводить до зниження секреції гонадотропінів гіпофіза. Це може мати негативний вплив на репродуктивну функцію як у жінок, так і у чоловіків внаслідок порушення гонадального стероїдогенезу.

У доклінічних дослідженнях не спостерігалось жодних відповідних ефектів.

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

Рисперидон 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 утримуватись від керування автотранспортом та від роботи з іншими механізмами, доки не стане відомою індивідуальна чутливість пацієнтів до препарату.

Спосіб застосування та дози.

Рисперидон застосовувати перорально незалежно від прийому їжі.

Оскільки таблетки є соророзчинними, їх слід з обережністю та сухими руками діставати з блистера безпосередньо перед застосуванням, класти під язик та, у разі необхідності, запивати водою.

Звичайна доза

Рисперидон можна застосовувати один або два рази на добу. Дози більше 8 мг слід розподіляти на два прийоми (вранці та ввечері). Прийом їжі не впливає на абсорбцію рисперидону.

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

Шизофренія та інші психічні розлади

Дорослі

Рисперидон можна призначати один або два рази на добу.

Розпочинати прийом слід з 2 мг рисперидону 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 показано поступове підвищення дози або зниження початкова та підтримувальна доза.

Дози, які перевищують 10 мг на добу, не виявили вищої ефективності порівняно з меншими дозами, але вони можуть спричиняти появу екстрапірамідних симптомів. Безпека дози понад 16 мг на добу не вивчалась.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

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

Діти

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

Маніакальні епізоди при біполярних розладах

Дорослі

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

Застосування рисперидону у дозі понад 6 мг на добу пацієнтам з маніакальними епізодами не вивчалось. Як і при інших видах симптоматичного лікування, при довготривалому застосуванні рисперидону періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Рекомендована початкова доза рисперидону – 2 мг один раз на добу. Дозу можна індивідуально збільшити додаванням 0,5 мг один раз на день не частіше ніж через кожні 24 години. Рекомендований діапазон доз – від 1 до 6 мг на добу.

Застосування рисперидону у дозі понад 6 мг на добу пацієнтам з маніакальними епізодами не вивчалось. Як і при інших видах симптоматичного лікування, при довготривалому застосуванні рисперидону періодично переглядати дози і коригувати їх протягом усієї терапії.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Рекомендована початкова доза – 0,25* мг один раз на добу. За необхідності дозу можна збільшити до 1–2 мг два рази на добу, підвищуючи на 0,5 мг два рази на добу. Оскільки досвід застосування пацієнтам літнього віку обмежений, рекомендується проявляти обережність при застосуванні.

Діти

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

Короточасна терапія вираженої агресії у пацієнтів з деменцією Альцгеймерівського типу

Рекомендована початкова доза – 0,25* мг два рази на добу. За необхідності дозу можна збільшити шляхом підвищення дози на 0,25* мг два рази на добу не частіше ніж через день. Для більшості пацієнтів оптимальною дозою є 0,5* мг два рази на добу. Однак для деяких пацієнтів ефективна доза становить 1 мг двічі на добу.

Рисперидон не слід застосовувати довші 6 тижнів пацієнтам з вираженою агресією при хворобі Альцгеймера. Як і при інших видах симптоматичного лікування, застосування рисперидону необхідно періодично переглядати і коригувати протягом усієї терапії.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Рекомендована початкова доза – 0,25* мг один раз на добу. За необхідності дозу можна збільшити шляхом додавання 0,5* мг один раз на день не частіше ніж через день. Оптимальна доза для більшості пацієнтів – 1 мг один 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 один раз на добу.

Пацієнти з масою тіла ≥ 50 кг

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

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

*У випадку призначення доз 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг або 1,5 мг слід застосовувати препарати рисперидону з можливістю такого дозування.

Діти

Застосовувати препарат не рекомендовано дітям віком до 5 років.

Пацієнти із захворюваннями печінки та нирок.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок активна антипсихотична фракція 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 потрібно застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів.

Перехід з терапії іншими антипсихотичними засобами.

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

Діти

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

Передозування.

Симптоми.

Ознаки та симптоми передозування, що спостерігалися, – це відомі побічні реакції на препарат, що проявляються у посиленій формі: сонливість і седация, тахікардія та артеріальна гіптензія, а також екстрапірамідні симптоми. При передозуванні повідомляли про подовження інтервалу QT та судури. Повідомляли про трипотіння-мерехтіння, асоційоване з передозуванням рисперидону у комбінації з пароксетіном.

У разі гострого передозування слід розглянути можливість прийому декількох лікарських засобів.

Лікування.

Слід забезпечити та підтримувати вільну прохідність дихальних шляхів для забезпечення адекватної вентиляції та оксигенації. Слід розглянути призначення активуючого вугілля разом із проносним засобом не пізніше ніж за годину після прийому препарату. Показаний моніторинг серцево-судинної діяльності, що включає безперервне реєстрацію ЕКГ для виявлення можливих аритмій. Рисперидоном має специфічного антідоту. Тому слід виконувати відповідні підтримуючі заходи. У разі гострого передозування слід проаналізувати можливість лікарської взаємодії кількох препаратів. Артеріальну гіптензію та судинний колапс слід лікувати такими заходами як внутрішньовенні вливання та/або симптоматичні препарати. У разі розвитку гострих екстрапірамідних симптомів слід призначати антихолінергічні препарати. Необхідно продовжувати постійне медичне спостереження до повного одужання пацієнта.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли (частота ≥ 10 %), є паркінсонізм, седация/сонливість, головний біль та безсоння. Паркінсонізм та акатизія є дозозалежними побічними реакціями.

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

У кожній групі побічні реакції представлені у порядку ступеня тяжкості.

Інфекції та інвазії	
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, акродерматит
Рідко	інфекція
З боку крові та лімфатичної системи	
Нечасто	нейтропенія, зменшення кількості лейкоцитів, тромбоцитопенія, анемія, зниження гематокриту, збільшення кількості еозिनотів
Рідко	агранулоцитоз*
З боку імунної системи	
Нечасто	гіперчутливість
Рідко	анафілактична реакція ^d
З боку ендокринної системи	
Часто	гіперпролактинемія ^a
Рідко	порушення секреції антидиуретичного гормону, присутність глюकोзи в сечі
З боку метаболізму та травлення	
Часто	збільшення маси тіла, підвищення апетиту, зниження апетиту
Нечасто	цукровий діабет ^b , гіпергілікемія, полідіпсія, зменшення маси тіла, анорексія, підвищення рівня холестерину

Рідко	водна інтоксикація ^c , гіпогілікемія, гіперінсулінемія ^e , підвищення рівня тригліцеридів у крові
Дуже рідко	діабетичний кетоацидоз
З боку психіки	
Дуже часто	безсоння ^f
Часто	розлади сну, ажитація, депресія, тривога.
Нечасто	манія, сплутаність свідомості, зниження лібдо, знервованість, нічні жахи
Рідко	кататонія, сомнамбулізм, розлади харчування, пов'язані зі сном, притуплений афект, анорегія
З боку нервової системи	
Дуже часто	седация/сонливість, паркінсонізм ^g , головний біль
Часто	акатизія ^h , дистонія ⁱ , запаморочення, дискінезія ^j , тремор
Нечасто	пізня дискінезія, церебральна ішемія, відсутність реакції на подразники, втрата свідомості, притуплений рівень свідомості, судороги ^k , синкопе, психомоторна гіперактивність, розлади рівноваги, порушення координації, постануральне запаморочення, порушення уваги, дизартрія, розлади смакових відчуттів, гіпестезія, парестезія
Рідко	зпожісний нейроретичний синдром, цереброваскулярні розлади, діабетична кома, ритмічне похитування голови
З боку органів зору	
Часто	розмитість зору, кон'юнктивіт
Нечасто	світлобоязнь, сухість очей, збільшення сльозовиділення, почервоніння очей
Рідко	глаукома, порушення руху очних яблук, роторинний ністагм, утворення кірки на краю повіки, інтраопераційний синдром атонічної райдужки ^l
З боку органів слуху	
Нечасто	вертиго, тиніт, біль у вухах
З боку серцевої діяльності	
Часто	тахікардія
Нечасто	фібриляція передсердь, атріовентрикулярна блокада, порушення провідності серця, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, брадикардія, відхилення на електрокардіограмі, відсутність серцевиття
Рідко	синусова аритмія
З боку судинної системи	
Часто	артеріальна гіпертензія
Нечасто	гіптензія, ортостатична гіптензія, припливи
Рідко	легенева емболія, тромбоз вен
З боку дихальної системи	
Часто	диспное, фаринголарингеальний біль, кашель, епітаксис, закладеність носа
Нечасто	аспіраційна пневмонія, легеневий застої, погіршення прохідності дихальних шляхів, хрип, свистяче дихання, дисфонія, розлади дихання
Рідко	синдром нічного апное, гіпервентиляція
З боку травної системи	
Часто	біль у животі, дискомфорт у животі, блювання, нудота, запор, діарея, диспепсія, сухість у роті, зубний біль
Нечасто	нетримання калу, фекалома, гастроентерит, дисфагія, здуття живота
Рідко	панкреатит, обструкція шлунково-кишкового тракту, набряк язика, хейліт
Дуже рідко	кишкова непрохідність
З боку гепатобіліярної системи	
Нечасто	підвищення рівня трансамінз, підвищення рівня гамма-глутаміл-трансферази, підвищення рівня печінкових ферментів
Рідко	жовтяниця
З боку шкіри та підшкірної клітковини	
Часто	висипання, еритема
Нечасто	хвор'яч'янка, свербіж, алопеція, гіперкератоз, екзема, сухість шкіри, зміна кольору шкіри, акне, себорейний дерматит, захворювання шкіри, пошкодження шкіри
Рідко	медикаментозні висипання, лупа
Дуже рідко	ангіоневротичний набряк
Невідомо	Синдром Стівенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз ^m
З боку кістково-м'язової системи	
Часто	м'язові спазми, м'язово-скелетний біль, біль у снінці, артралгія
Нечасто	підвищення рівня креатинфосфатази, порушення постави, скутість суглобів, набрякання суглобів, м'язова слабкість, біль у шиї
Рідко	рабдоміоліз
З боку сечовидільної системи	
Часто	нетримання сечі
Нечасто	полакіурія, затримка сечі, дизурія
Вагітність, післяпологовий період та неонатальні стани	
Дуже рідко	синдром відміни препарату у новонароджених ⁿ
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Нечасто	еректильна дисфункція, порушення еякуляції, аменорея, порушення менструального циклу ^o , гінекомастія, галакторея, статевая дисфункція, біль у молочних залозах, вагінальні виділення
Рідко	пріапізм ^p , затримка менструації, нагубання молочних залоз, збільшення молочних залоз, виділення з молочних залоз
Загальні розлади	
Часто	набряк ^q , лихоманка, біль у грудній клітці, астенія, втома, біль
Нечасто	набряк обличчя, озноб, підвищення температури тіла, порушення ходи, спрага, дискомфорт у грудях, гарячка, незвичайні відчуття, дискомфорт
Рідко	гіпотермія, зниження температури тіла, відчуття холоду у кінцівках, синдром відміни препарату, уцільнення ^r
Ушкодження та отруєння	
Часто	падіння
Нечасто	біль після хірургічних втручань

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

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

^c Не відзначалось у клінічних дослідженнях рисперидону, однак було виявлено протягом постмаркетингового спостереження.

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

Дистонія включає дистонію, плеторію, хворішню, мимовільні м'язові скорочення, міогенні контрактури, блефароспазм, рух очного яблука, параліз язика, тик (у дітях обличчя), ларингоспазм, міотонія, опістотонус, ротоловчий спазм, плеторіоз, спазм язика, трим. Включено більший перелік симптомів, що не обов'язково мають екстрапірамідне походження. **Безсоння** включає порушення засинання, інтрасомнічний розлад. **Судороги** включають великий епілептичний напад. **Менструальні розлади** включають нерегулярні менстру