

## **Состав**

*действующее вещество:* рисперидон;

1 мл раствора содержит 1 мг рисперидона;

*вспомогательные вещества:* вода очищенная, бензойная кислота (Е 210), кислота винная, натрия гидроксид, сорбита раствор (Е 420).

## **Лекарственная форма**

Раствор оральный.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная жидкость без запаха.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A X08.

## **Фармакодинамика**

Рисперидон - это селективный моноаминергический антагонист с уникальными свойствами. Он проявляет высокую аффинность по серотонинергическим 5-HT<sub>2</sub> и дофаминергическим D<sub>2</sub>-рецепторам. Рисперидон связывается также с  $\alpha$ <sub>1</sub>-адренорецепторами рецепторами и с меньшей аффинностью - с H<sub>1</sub>-гистаминергическими и  $\alpha$ <sub>2</sub>-адренорецепторами рецепторами. Рисперидон не проявляет аффинности относительно холинергических рецепторов. Хотя рисперидон является мощным D<sub>2</sub>-антагонистом, что связывают с его эффективностью относительно продуктивной симптоматики шизофрении, он не вызывает значительного подавления двигательной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию по сравнению с классическими нейролептиками. Сбалансированный центральный антагонизм в отношении серотонина и дофамина уменьшает склонность к экстрапирамидным побочным эффектам и расширяет терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

## **Фармакокинетика**

Рисперидон метаболизируется до 9-гидрокси, которое оказывает аналогичную рисперидона фармакологическое действие.

*Всасывание.*

После приема рисперидон полностью абсорбируется и достигает пиковых концентраций в плазме в пределах от одного до двух часов. Биодоступность после перорального применения рисперидона составляет 70% (CV = 25%). Пища не влияет на абсорбцию препарата, поэтому рисперидон можно назначать независимо от приема пищи. Равновесная концентрация рисперидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидрокси достигается в течение 4-5 суток.

#### *Распределение.*

Рисперидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и кислым  $\alpha$ 1-гликопротеином. Рисперидон на 90% связывается с белками плазмы, 9-гидрокси - на 77%.

#### *Метаболизм и выведение.*

Рисперидон метаболизируется цитохромом CYP2D6 до 9-гидрокси, которое оказывает аналогичную рисперидону фармакологическое действие. Рисперидон и 9-гидрокси активной антипсихотической фракции. Цитохром CYP2D6 подвергается генетическим полиморфизмом. В быстрых метаболизаторов CYP2D6 рисперидон быстро превращается в 9-гидрокси, тогда как в медленных метаболизаторов рисперидон превращается гораздо медленнее. Хотя у быстрых метаболизаторов концентрации рисперидона и 9-гидрокси ниже, чем у медленных метаболизаторов, фармакокинетика рисперидона и 9-гидрокси в комбинации (то есть активной антипсихотической фракции) после разовой и многократных доз в быстрых и медленных метаболизаторов цитохрома CYP2D6 похожа.

Другим путем метаболизма рисперидона является N-деалкилирование. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что рисперидон в клинически значимых концентрациях не угнетает значительно метаболизм лекарственных средств, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450, включая CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10 CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Через неделю после применения препарата 70% дозы выводится с мочой, 14% - с калом. Концентрация рисперидона и 9-гидрокси в моче равна 35-45% принятой дозы. Остальную часть составляют неактивные метаболиты. После приема у больных психозами период полувыведения составляет примерно 3 часа. Период полувыведения 9-гидрокси рисперидона достигает 24 часов.

#### *Линейность.*

Концентрации рисперидона в плазме пропорциональны дозе препарата (в пределах терапевтических доз).

*Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушениями функции почек, печени.*

Исследование однократного приема препарата выявило в среднем на 43% выше уровень концентрации активной антипсихотической фракции в плазме, на 38% более длительный период полувыведения и снижение клиренса активной антипсихотической фракции на 30% у пациентов пожилого возраста. Высокая концентрация рисперидона в плазме и снижение клиренса активной антипсихотической фракции в среднем на 60% наблюдались у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдались нормальные уровни концентрации рисперидона в плазме, но среднее значение свободной фракции рисперидона в плазме было увеличено на 35%.

*Дети.*

Фармакокинетика рисперидона, 9-гидрокси рисперидона у детей сходна с таковой у взрослых.

*Пол, расовая принадлежность и курение.*

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил видимого влияния пола, возраста или привычки курить на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.

## **Показания**

- лечения шизофрении и других психических расстройств, в том числе поддерживающая терапия у пациентов, у которых наблюдалась ответ на терапию, с целью предотвращения рецидива болезни;
- кратковременное лечение выраженной агрессии или тяжелых психических симптомов у пациентов с деменцией при существовании угрозы причинения вреда себе или другим;
- лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах (вспомогательная терапия в сочетании с нормотимиками как начальное лечение или в качестве монотерапии на период продолжительностью до 12 недель);
- симптоматическое лечение расстройств социального поведения, вызывающих оппозиционных расстройств или других расстройств социального поведения у детей, подростков и взрослых с умственным

- развитием ниже среднего или умственной отсталостью, которые имеют проявления деструктивного поведения (импульсивность, аутоагрессия);
- симптоматическое лечение аутичных расстройств у детей в возрасте от 5 лет, у которых симптомы варьируют от гиперактивности к раздражительности (включая агрессию, задержка себе телесных повреждений, тревожность и патологические циклические действия).

## **Противопоказания**

Выраженная чувствительность к действующему или к любому из вспомогательных веществ препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Исследования метаболизма *in vitro* показали, что распад рисперидона до 9-гидрокси-рисперидона может подавляться фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами и некоторыми бета-блокаторами, которые связываются с CYP 2D6. Такое подавление может привести к увеличению концентрации рисперидона и уменьшение активного метаболита 9-гидрокси-рисперидона в плазме. Хотя клинические данные 12 пациентов показали, что amitriptilin не угнетает распад рисперидона в 9-гидрокси, анализ данных небольшого количества пациентов, одновременно принимающих эти лекарственные средства, подтверждает то, что клинический эффект не меняется.

Рисперидон - слабый ингибитор CYP 2D6 *in vitro*. Поэтому ожидается, что Риспетрил будет существенно подавлять выведение лекарственных средств, метаболизирующихся этими ферментами.

При одновременном применении лекарственных средств, которые являются индукторами ферментов, метаболизм рисперидона может увеличиваться. Карбамазепин снижает концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме крови. Клинические данные показали, что у пациентов, одновременно принимающих карбамазепин, плазменные концентрации рисперидона и 9-гидрокси-рисперидона были в 1,7-3,7 раза ниже. Похожее влияние ожидается также при применении других индукторов ферментов CYP 3A4.

В редких случаях при одновременном применении карбамазепина и рисперидона наблюдались токсические сывороточные концентрации карбамазепина.

Риспетрил может противодействовать эффекту леводопы и других агонистов допамина.

Циметидин в дозе 400 мг дважды в сутки и ранитидин 150 мг дважды в сутки увеличивали AUC рисперидона (рисперидона и 9-гидрокси) на 8% и 20% соответственно, хотя это клинически незначительное.

Флуоксетин и пароксетин. Было обнаружено, что флуоксетин (20 мг/сут) и пароксетин (20 мг/сут) увеличивают концентрацию рисперидона в плазме в 2,5-2,8 и 3-9 раз соответственно. Флуоксетин не влияет на концентрацию 9-гидрокси в плазме. Пароксетин в среднем снижает концентрацию 9-гидрокси в плазме на 13%. В общем концентрация рисперидона увеличивается на 50% при одновременном применении флуоксетина и пароксетина. Если во время терапии Риспетрилом назначается или прекращается лечение флуоксетином и пароксетином, врачу следует пересмотреть дозу Риспетрила.

Влияние отмены лечения флуоксетином и пароксетином на фармакокинетику рисперидона или 9-гидрокси не исследовали.

Эритромицин (ингибитор CYP 3A4) не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

В постмаркетинговом периоде наблюдались случаи клинически значимой гипотензии при одновременном применении рисперидона и антигипертензивных лекарственных средств.

Как и с другими антипсихотиками, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT, например с антиаритмическими препаратами класса Ia (хинидином, прокаинамидом), антиаритмическими препаратами класса III (амиодарон, солатолом), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин), тетрациклическими антидепрессантами (мапролитином), некоторыми антигистаминными препаратами, другими антипсихотиками, некоторыми противомаларийными (хинином, мефлохином) и с препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемию, гипомagneзиемию), брадикардия, или средствами, которые подавляют печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является полным.

Ингибиторы холинэстеразы, галантамин и донезепил не проявляют клинически значимых эффектов на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Верапамил, ингибитор CYP 3A4 и P-гликопротеина повышает концентрацию рисперидона в плазме крови. Галантамин и донезепил не проявляют клинически значимых эффектов на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Фенотиазины, трициклические антидепрессанты и некоторые  $\beta$ -блокаторы могут повышать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не концентрацию антипсихотической фракции.

Одновременное применение Риспетрилу перорально с палиперидон не рекомендуется, поскольку палиперидон активного метаболита рисперидона и их комбинация может привести к дополнительному воздействию активной антипсихотической фракции.

Клиническое исследование с участием 13 пациентов показало, что фармакокинетические показатели лития значительно не меняются, если нейрелептик, применяемый одновременно, заменяется Риспетрилом в дозе 3 мг два раза в сутки. Совместимость рисперидона с литием не исследовались. При одновременном применении нейрелептиков и лития наблюдались случаи экстрапирамидных расстройств и злокачественного нейрелептического синдрома. Во время клинических исследований чаще сообщалось о случаях экстрапирамидных расстройств и гиперкинезии при применении лития с нейрелептиками, чем отдельно лития.

Риспетрил не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику вальпроата и дигоксина.

Топирамат значительно снижает эффективность рисперидона, однако совсем немного снижает эффективность рисперидона.

Клоназепам, габапентин, ламотриджин, метилфенидат. Несмотря на фармакокинетику рисперидона и указанных действующих веществ, взаимодействия между ними не ожидается. Хотя соответствующих исследований не проводили.

Риски применения Риспетрила одновременно с другими лекарственными средствами систематически не изучали. Теоретически возможны взаимодействия со всеми активными веществами, которые оказывают воздействие на центральную нервную систему. Пока нет данных дополнительных исследований, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона одновременно с другими лекарственными средствами.

Информацию о повышенной летальности при одновременном применении с фурсемидом у пациентов пожилого возраста с деменцией см. в разделе «Особенности применения».

## **Особенности применения**

*Цереброваскулярные побочные эффекты.*

Риск цереброваскулярных побочных эффектов значительно выше у пациентов со смешанной или сосудистой деменцией по сравнению с деменцией Альцгеймера. Таким образом, у пациентов с другими типами деменции Риспетрил применять не рекомендуется.

Риспетрил нужно использовать только в течение короткого срока при непрерывной агрессии у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией Альцгеймера в комплексе с нефармакологическим лечением, при наличии потенциального риска причинения вреда себе или другим.

Пациенты должны находиться под наблюдением врача с целью оценки необходимости продолжения лечения.

*Повышенный уровень летальности у пациентов пожилого возраста с деменцией.*

Среди пациентов пожилого возраста с деменцией, которые лечились атипичными антипсихотическими препаратами, наблюдался повышенный уровень летальности по сравнению с пациентами из группы плацебо в мета-анализе 17 контролируемых исследований атипичных антипсихотических препаратов, включая Риспетрил. В плацебо-контролируемом исследовании с применением препарата Риспетрил больным этой категории частота случаев летальности составила 4,0% по сравнению с 3,1% в группе плацебо. Средний возраст пациентов, умерших, был 86 лет (диапазон - 67-100 лет). Результаты двух больших ретроспективных исследований показали, что пациенты пожилого возраста с деменцией, которые лечились обычными антипсихотическими средствами, имеют малый повышенный риск летальности по сравнению с теми, не лечившимися. Не существует полных данных, согласно которым можно дать строгую оценку уровня риска, к тому же, причина повышенного риска неизвестна. Невозможно четко определить масштаб, на который можно распространить результаты обзорных исследований, касающихся повышенной летальности, связанной с применением антипсихотических препаратов в качестве противовеса определенным (/й) характеристикам (/цы) пациентов.

*Цереброваскулярные побочные эффекты*

В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований среди пациентов с деменцией, которых лечили Риспетрилом, наблюдался высокий уровень цереброваскулярных побочных эффектов (цереброваскулярные и преходящие ишемические атаки) с летальным исходом по сравнению с теми, кто получал плацебо (средний возраст - 85 лет возрастной промежуток - 73-97 лет).

Комбинированные данные шести плацебо исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией (в возрасте от 65 лет) продемонстрировали возникновение цереброваскулярных расстройств у 3,3% (33/989) пациентов, лечившихся Риспетрилом по сравнению с 1,2% (8/693) пациентов, получавших плацебо. Следует тщательно взвесить все риски и преимущества назначения Риспетрилу, особенно факторы риска сердечного приступа. С особой осторожностью следует назначать Риспетрил пациентам с деменцией, в которых имеется артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, и пациентам с сосудистой деменцией. Следует проинструктировать пациентов и лиц, ухаживающих за ними, немедленно сообщать о признаках возможных сердечно-сосудистых приступов, таких как внезапная слабость, онемение лица, рук или ног, а также расстройства речи и зрения. Следует безотлагательно рассмотреть все возможные варианты лечения, включая прерывания терапии Риспетрилом.

#### *Одновременное применение с фуросемидом.*

В ходе плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов пожилого возраста с деменцией повышенный уровень летальности наблюдался при одновременном применении фуросемида с рисперидоном (7,3%, средний возраст - 89 лет, диапазон - 75-97 лет) по сравнению с пациентами, которые лечились только рисперидоном (3,1%, средний возраст - 84 года, диапазон - 70-96 лет) или только фуросемидом (4,1%, средний возраст - 80 лет, диапазон - 67-90 лет). Повышение уровня летальности у пациентов, лечившихся фуросемидом одновременно с рисперидоном, наблюдалось в ходе двух клинических исследований из четырех. Одновременное применение рисперидона с другими диуретиками (в основном тиазидными диуретиками, которые применяли в низкой дозе) не было ассоциировано с подобными результатами.

Не установлено патофизиологических механизмов для объяснения этого факта. Однако следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата в таких случаях, а также нужно провести оценку рисков и пользы этой комбинации одновременного применения с другими потенциальными диуретиками, прежде чем назначать препарат. Не выявлено повышение показателя летальности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики вместе с рисперидоном. Независимо от лечения дегидратация была общим фактором риска летальности, и ее следует тщательно контролировать у пациентов с деменцией.

#### *Дети*

Перед назначением Риспетрила детям следует тщательно взвесить соотношение риск-польза. Необходимо регулярно тщательно оценивать потребность в продолжении лечения. Показания «симптоматическое лечение расстройств

социального поведения, вызывающе оппозиционных расстройств и/или других расстройств социального поведения» и «аутичные расстройства» исследовали только у детей в возрасте от 5 лет. Поэтому не следует назначать Риспетрил детям с такими показаниями в возрасте до 5 лет.

Нет опыта использования Риспетрила детям в возрасте до 15 лет для лечения шизофрении и маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах.

Для детей доступны данные базируются на клинических исследованиях продолжительностью 1 год. Эти данные показывают, что не происходит воздействия на рост и развитие. Влияние на рост и развитие при лечении продолжительностью более одного года неизвестный. Поэтому следует проводить регулярный клинический мониторинг эндокринной системы, включая измерения роста и массы тела, контроль полового развития, потенциальных пролактинзависимых эффектов, исследования экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств.

### *Сонливость*

Во время плацебо-контролируемых исследований сонливость часто наблюдалась у детей с аутизмом. Большинство случаев были легкой и средней степени тяжести. Преимущественно сонливость наблюдалась в начале лечения, с наибольшей частотой в течение первых двух недель лечения, и самостоятельно проходила, средняя продолжительность составляла 16 дней. Пациентам с сонливостью можно рассмотреть возможность изменения режима дозирования.

### *Ортостатическая гипотензия*

Через  $\alpha$ 1-литическую активность рисперидона, особенно в начале лечения, может наблюдаться ортостатическая гипотензия. В постмаркетинговом периоде клинически значимая гипотензия наблюдалась при одновременном применении рисперидона и антигипертензивных средств. Риспетрил следует с осторожностью применять пациентам с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (такими как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярные заболевания). В этих случаях дозу следует титровать (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы при возникновении гипотензии.

### *Удлинение интервала QT.*

В постмаркетинговый период очень редко наблюдались случаи удлинения интервала QT. Следует с осторожностью применять Риспетрил, как и другие антипсихотические средства, пациентам с сердечной аритмией, пациентам с

врожденным синдромом удлинения интервала QT, брадикардией или нарушениями электролитного обмена (гипокалиемия, гипомagneмия), поскольку может повышаться риск аритмогенных реакций, как и при совместной терапии препаратами, удлиняющие интервал QT.

#### *Поздняя дискинезия/экстрапирамидные симптомы.*

При применении препаратов со свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов отмечалось возникновение поздней дискинезии, характеризующейся произвольными ритмическими движениями (преимущественно языка и/или лица). Имеются сообщения о том, что возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. Если возникают признаки и симптомы поздней дискинезии, следует рассмотреть вопрос об отмене всех антипсихотических препаратов.

#### *Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви.*

Врачи должны взвешивать опасность или пользу при назначении антипсихотических средств, в том числе Риспетрила, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви. Применение рисперидона может ухудшить течение болезни Паркинсона. Пациенты с любой из указанных выше заболеваний, могут иметь повышенный риск нейролептического злокачественного синдрома, а также повышенную чувствительность к антипсихотическим препаратам; таких пациентов были исключены из клинических исследований. Дополнительно к экстрапирамидным симптомам манифестация такой повышенной чувствительности может включать спутанность сознания, притупление болевой чувствительности и неустойчивость осанки с частыми падениями.

#### *Нейролептический злокачественный синдром.*

При применении классических нейролептических лекарственных средств отмечаются случаи возникновения нейролептического злокачественного синдрома, характеризующегося гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью вегетативных функций, нарушением сознания и повышением уровня КФК. Дополнительные признаки включают миоглобинурию (рабдомиолиз) и острое нарушение функции почек. В случае развития нейролептического синдрома необходимо отменить все антипсихотические препараты, включая Риспетрил.

#### *Регуляция температуры тела.*

Антипсихотические средства могут нарушать способность пациентов к снижению основной температуры тела. Рекомендуется соответствующий уход за

пациентами, которым суждено Риспетрил, если они подлежат влиянию факторов, которые могут вызвать повышение основной температуры тела, а именно - интенсивные физические тренировки, влияние высоких температур внешней среды, сопроводительная терапия препаратами с антихолинергической активностью или влияние обезвоживания.

#### *Гипергликемия и сахарный диабет.*

Гипергликемия или обострение существующего диабета были описаны в единичных случаях во время лечения Риспетрил. Эти клинические наблюдения рекомендуется учитывать пациентам, больным диабетом, и пациентам с факторами риска развития сахарного диабета.

#### *Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз*

При применении антипсихотических средств, включая рисперидон, наблюдались случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. В постмаркетинговый период агранулоцитоз наблюдался очень редко ( $<1/10000$  пациентов). Пациенты с значительным уменьшением количества белых кровяных телец в анамнезе или с медикаментиндукованой лейкопенией/нейтропенией следует тщательно наблюдать в течение первых нескольких месяцев лечения и прекратить применение рисперидона как только появятся признаки значительного снижения количества белых кровяных телец и нет других причин для возникновения этого явления.

Пациенты с клинически значимой нейтропенией следует наблюдать относительно возникновения лихорадки и других признаков инфекции и лечить соответствующим образом при обнаружении симптомов. Пациентам с тяжелой нейтропенией ( $<1 \times 10^9/\text{л}$ ) лечение рисперидоном следует прекратить.

#### *Венозная тромбоэмболия*

Описаны случаи венозной тромбоэмболии при применении антипсихотических лекарственных препаратов. Поскольку пациенты, которые лечатся антипсихотическими лекарственными средствами, часто имеют приобретенные факторы риска возникновения венозной тромбоэмболии, все возможные факторы развития тромбоэмболии необходимо идентифицировать до и во время лечения Риспетрилом и провести соответствующие превентивные меры.

#### *Увеличение массы тела*

У пациентов, принимающих Риспетрил, есть риск повышения массы тела. Рекомендуемый контроль массы тела.

## *Приапизм*

Существует возможность возникновения приапизма при лечении Риспетрилом вследствие его альфа-адренергической блокирующего действия.

## *Противорвотные эффект*

В доклиническом изучении свойств рисперидона отмечался противорвотный эффект. Это свойство может маскировать симптомы передозировки некоторых лекарств или таких состояний как обструкция кишечника, синдром Рея и опухоли мозга.

## *Нарушение функции печени и почек*

У пациентов с нарушением функции почек антипсихотическая фракция выводится медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с нарушением функции печени увеличена концентрация в плазме свободной фракции рисперидона.

## *Гиперпролактинемия*

Исследования на культурах тканей указывают на то, что рост клеток в опухолях молочной железы человека может быть стимулирован пролактином. Хотя до сих пор четкой связи по применению антипсихотических средств клиническим и эпидемиологическим исследованиям не показано, рекомендуется с осторожностью назначать рисперидон пациентам с соответствующей патологией в анамнезе. Риспетрил нужно с осторожностью применять пациентам с имеющейся гиперпролактинемией и пациентам с вероятными пролактинзависимыми опухолями.

## *Судороги*

Следует с осторожностью применять Риспетрил пациентам, которые имеют приступы судорог или другие состояния в анамнезе, которые потенциально снижают судорожный порог.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Риспетрил может иметь незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом через потенциальное воздействие на нервную систему и зрение (см. Раздел «Побочные реакции»). Поэтому пациентам следует воздерживаться от управления автотранспортом и работы с механизмами, пока не будет известна их индивидуальная переносимость препарата.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Хотя во время исследований на животных не было выявлено нарушений репродуктивной системы, наблюдалось опосредованное влияние на уровень пролактина. Тератогенного влияния выявлено не было. Контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводили.

У новорожденных наблюдались обратные экстрапирамидные симптомы, если антипсихотические средства (в том числе рисперидон) применялись матерью в течение последнего триместра беременности. Эти симптомы включали ажитации, необычно повышенный или сниженный мышечный тонус, тремор, сонливость, нарушения дыхания или проблемы с кормлением. Эти осложнения могут быть различной тяжести. В некоторых случаях они сами исчезали через определенный промежуток времени, в некоторых - требовался мониторинг состояния младенцев в отделении интенсивной терапии или длительная госпитализация.

Риспетрил не рекомендуется применять в период беременности, кроме случаев жизненной необходимости. Если необходимо прекратить лечение Риспетрилом в период беременности, не следует делать это внезапно.

В ходе исследований на животных рисперидон и 9-гидроксипрофилаксон проникали в грудное молоко. Есть наблюдения, что рисперидон и 9-гидроксипрофилаксон могут также выделяться в грудное молоко в небольших количествах. В отдельных случаях 4,3% дозы, которую применяла мать в виде активной антипсихотической фракции действующего вещества определялось в грудном молоке. В случае необходимости приема препарата кормление грудью следует прекратить.

## **Способ применения и дозы**

### Обычная доза

Риспетрил можно применять один или два раза в сутки. Дозы более 8 мг следует разделять на два приема (утром и вечером).

### Шизофрения

*Взрослые (в возрасте до 65 лет)*

Риспетрил можно назначать один или два раза в сутки.

Начинать прием следует с 2 мг Риспетрила в сутки, на второй день дозу можно увеличить до 4 мг. После этого дозу можно поддерживать без изменений или, в случае необходимости, индивидуально корректировать. Для большинства

пациентов рекомендуемая доза составляет 4-6 мг в сутки. Некоторым пациентам может быть показано постепенное повышение дозы или снижена начальная доза.

Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Дозы выше 10 мг в сутки, не обнаружили высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами, но они могут вызвать появление экстрапирамидных симптомов. Поскольку безопасность доз, превышающих 16 мг в сутки не изучалась, дозы выше этого уровня применять нельзя.

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).*

Рекомендуемая начальная доза - 0,5 мг два раза в сутки. В случае необходимости дозу можно увеличить до 1-2 мг два раза в сутки путем повышения на 0,5 мг два раза в сутки. В случае необходимости дополнительной седации можно одновременно применять бензодиазепин.

Кратковременная терапия выраженной агрессии или тяжелых психических симптомов у пациентов с деменцией

Рекомендованная начальная доза - 0,25 мг два раза в сутки. В случае необходимости дозу можно увеличить путем повышения дозы 0,25 мг два раза в сутки не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 мг два раза в сутки. Однако для некоторых пациентов эффективную дозу можно увеличить до 1 мг дважды в сутки. После достижения оптимальной дозы можно рассмотреть возможность приема суточной дозы один раз в день.

Отмена лечения Риспетрилом должна состояться не позднее чем через три месяца после начала терапии, терапию можно возобновить только в случае, если поведенческие расстройства появляются снова.

Маниакальные эпизоды при биполярных расстройствах (взрослые и дети старше 10 лет).

Рекомендованная начальная доза Риспетрил - 2 мг один раз в сутки, вечером. Дозу можно индивидуально увеличить добавлением 1 мг/сут не чаще чем через каждые 24 часа. Рекомендуемый диапазон доз - от 2 до 6 мг в сутки.

Как и при других видах симптоматического лечения, при длительном применении Риспетрила необходимо периодически пересматривать дозы и корректировать их в течение всей терапии. Нет данных по эффективности Риспетрила при лечении острой биполярной мании продолжительностью более 12 недель. Если Риспетрил применять в комбинации с нормотимиками, терапию

можно прекратить раньше, поскольку начало эффекта от лечения можно ожидать в первые недели терапии. Даже после появления первого ответа на лечение следует учитывать возможность повторного возникновения симптомов депрессии из-за особенностей течения болезни и побочных реакций лекарственных средств, применяли для лечения, в том числе Риспетрила.

### Симптоматическое лечение расстройств социального поведения или агрессивного поведения

#### *Пациенты с массой тела > 50 кг*

Рекомендованная начальная доза составляет 0,5 мг один раз в сутки. В случае необходимости дозу следует корректировать путем добавления 0,5 мг один раз в сутки не чаще чем через день. Оптимальная доза для большинства пациентов - 1 мг один раз в сутки. Однако для некоторых пациентов для достижения положительного эффекта достаточно не более 0,5 мг один раз в сутки, тогда как другие могут потребовать 1,5 мг один раз в сутки.

#### *Пациенты (дети от 5 лет и взрослые) с массой тела <50 кг*

Рекомендованная начальная доза - 0,25 мг один раз в сутки. В случае необходимости дозу можно корректировать путем добавления 0,25 мг один раз в сутки не чаще чем через день. Оптимальная доза для большинства пациентов - 0,5 мг один раз в сутки. Однако для некоторых пациентов достаточно не более 0,25 мг один раз в сутки для достижения положительного эффекта, тогда как другие могут потребовать 0,75 мг один раз в сутки.

Как и при других видах симптоматического лечения, длительное применение Риспетрила необходимо периодически пересматривать и корректировать в течение всей терапии.

#### Аутизм (дети от 5 лет)

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от состояния пациента и клинического ответа.

#### *Пациенты с массой тела <50 кг*

Рекомендованная начальная доза составляет 0,25 мг один раз в сутки. С 4-го дня дозу можно увеличить на 0,25 мг. Следует поддерживать дозу 0,5 мг и на 14-й день провести оценку клинического ответа. Увеличение дозы на 0,25 мг с интервалом в 2 недели можно рассматривать только для пациентов с недостаточной клинической ответом.

#### *Пациенты с массой тела ≥ 50 кг*

Рекомендованная начальная доза - 0,5 мг один раз в сутки. С 4-го дня дозу можно увеличить на 0,5 мг. Следует поддерживать дозу 1 мг и на 14-й день провести оценку клинического ответа. Увеличение дозы на 0,5 мг с интервалом в 2 недели можно рассматривать только для пациентов с недостаточной клинической ответом.

Дозы Риспетрила для детей с аутизмом (суточная доза в мг/сут)

Масса тела	Начальная доза (дни 1-3)	Рекомендуемая поддерживающая доза (дни 4-14 +)	Увеличение дозы (в случае необходимости)	Диапазон доз
< 50 кг	0,25 мг	0,5 мг	0,25 мг с интервалом $\geq 2$ недели	< 20 кг: 0,5-1,25 мг $\geq 20$ кг: 0,5-2,5 мг*
$\geq 50$ кг	0,5 мг	1,0 мг	0,5 мг с интервалом $\geq 2$ недели	1,0-2,5 мг*

\* Пациенты с массой тела более 45 кг могут потребовать больших доз максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составила 3,5 мг/сут.

Соответствие доз Риспетрилу в мг и мл:

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

Риспетрил можно применять один или два раза в сутки.

Пациентам, у которых возникает сонливость после приема препарата, лучше применять суточную дозу Риспетрила перед сном. Во время клинических исследований примерно две трети детей с аутизмом жаловались на слабость, особенно отмечалось в течение начальной фазы лечения.

Как только достигнут адекватный клинический ответ, следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы для достижения оптимального отношения клинической эффективности и безопасности.

Информации, полученной в течение контролируемых клинических исследований, недостаточно для определения рекомендуемой продолжительности лечения Риспетрилом пациентов с аутизмом. Поэтому опытный специалист должен проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

При возникновении тяжелых побочных реакций (например экстрапирамидных расстройств, поздней дискинезии или неконтролируемого увеличения массы тела) следует уменьшить дозу Риспетрила или прекратить лечение.

#### Пациенты с заболеваниями печени и почек.

У пациентов с нарушениями функции почек рисперидона выводится из организма медленнее, чем у пациентов со здоровыми почками. У пациентов с нарушениями функции печени концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови увеличивается.

Независимо от показаний, этим пациентам следует назначать половину начальной и поддерживающей доз, титрования дозы должно быть медленным.

Риспетрил нужно применять с осторожностью данной категории пациентов.

#### Переход с терапии другими антипсихотическими средствами.

Если это клинически оправдано, во время терапии препаратом Риспетрил рекомендуется постепенно прекратить предшествующую терапию другими препаратами. При этом, если пациента переводить по терапии антипсихотическими препаратами в форме «депо», препарат Риспетрил рекомендуется начать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии антипаркинсоническими препаратами.

#### Применение Риспетрила в виде раствора для приема внутрь

Риспетрил в виде раствора для приема внутрь можно сочетать с такими напитками как вода, кофе, апельсиновый сок, молоко с низким содержанием жира. Препарат несовместим с кока-колой и чаем.

Открытие флакона и пользования дозатором-пипеткой:

- для открытия флакона следует нажать на крышку, а затем повернуть против часовой стрелки;
- вставить пипетку во флакон, затем, придерживая за нижнее кольцо пипетки, вытянуть верхнее кольцо до отметки, соответствующей необходимой дозе в миллилитрах (мл или ml) или миллиграммах (мг mg);
- удерживая нижнее кольцо, пипетку следует достать из флакона и выдавить ее содержимое в стакан с 100 мл напитка (перечень указан выше).

Перед применением жидкость в стакане необходимо тщательно перемешать.

После использования дозатор-пипетку следует тщательно промыть водой.

## **Дети**

Препарат применять для симптоматического лечения исключительно расстройств социального поведения, вызывающе оппозиционных расстройств или других расстройств социального поведения, а также аутичных расстройств поведения у детей в возрасте от 5 лет.

## **Передозировка**

Признаки и симптомы передозировки, наблюдавшиеся - это известные побочные реакции препарата проявляются в усиленной форме: сонливость и седация, тахикардия и артериальная гипотензия, а также экстрапирамидные симптомы. При передозировке сообщалось про удлинение интервала QT и судороги. Сообщалось про трепетание-мерцание, ассоциированное с передозировкой препарата Риспетрил в комбинации с пароксетином.

### *Лечение.*

Необходимо обеспечить и поддерживать проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватной вентиляции и оксигенации. Следует рассмотреть возможность промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и назначение активированного угля вместе с слабительным средством, если прошло менее часа после приема препарата. Показан контроль функции сердца, включая непрерывную регистрацию ЭКГ для выявления возможных аритмий.

Риспетрил не имеет специфического антидота. Таким образом, следует применять соответствующие поддерживающие мероприятия. Артериальной гипотензии и сосудистый коллапс следует лечить такими мерами как внутривенные вливания и/или применения симптоматических препаратов. В случае развития острых экстрапирамидных симптомов следует назначать антихолинергические препараты. Необходимо продолжать постоянное

медицинское наблюдение и мониторинг до полного исчезновения признаков передозировки.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщается (частота  $\geq 10\%$ ), является паркинсонизм, головная боль и бессонница.

Побочные реакции, приведенные ниже, включают те, о которых сообщалось в ходе клинических испытаний и в постмаркетинговом периоде. Частота возникновения побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1 / 1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неизвестно (частоту нельзя установить из доступных данных).

В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

### *Инфекции и инвазии*

Часто - пневмония, грипп, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Нечасто - синусит, вирусная инфекция, инфекции, инфекция уха, тонзиллит, целлюлит, отит среднего уха, инфекция глаза, локализованная инфекция, акродерматит, инфекции дыхательных путей, цистит, онихомикоз.

Редко - хронический отит среднего уха.

### *Со стороны крови и лимфатической системы*

Нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Редко - гранулоцитопения.

Неизвестно - агранулоцитоз.

### *Со стороны иммунной системы*

Нечасто - гиперчувствительность.

Редко - гиперчувствительность к препарату.

Неизвестно - анафилактические реакции.

### *Со стороны эндокринной системы*

Редко - нарушение секреции АДГ.

### *Со стороны метаболизма*

Часто - повышение аппетита, снижение аппетита.

Нечасто - сахарный диабетс, анорексия, полидипсия, повышение уровня холестерина, повышение уровня триглицеридов, снижение массы тела.

Редко - гипогликемия, повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы.

Очень редко - диабетический кетоацидоз.

Неизвестно - водная интоксикация.

### *Со стороны психики*

Очень часто - бессонница.

Часто - тревожность, волнение, расстройства сна, депрессия.

Нечасто - спутанность сознания, мания, снижение либидо, апатия, нервозность.

Редко - аноргазмия, притупленный аффект.

### *Со стороны нервной системы*

Очень часто - паркинсонизм (b), головная боль.

часто - акатизия (b), головокружение, тремор (b), дистония (b), сонливость, седация, летаргия, дискинезия (b).

Нечасто - отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, обмороки, нарушения сознания, цереброваскулярные расстройства, транзиторная ишемическая атака, дизартрия, нарушение внимания, гиперсомния, постуральное головокружение, расстройства равновесия, поздняя дискинезия, расстройства речи, нарушение координации, гипестезия, нарушение вкусовых ощущений, судороги, парестезии.

Редко - злокачественный нейролептический синдром, диабетическая кома, цереброваскулярные расстройства, церебральная ишемия, нарушение движения, тремор головы, извращение вкуса.

### *Со стороны органов зрения*

Часто - нечеткость зрения.

Нечасто - конъюнктивит, гиперемия, выделения из глаз, отек глаз, сухость глаз, увеличение слезотечение, светобоязнь.

Редко - снижение остроты зрения, закатывания глаз, глаукома, окклюзия ретинальной артерии.

*Со стороны органов слуха*

Нечасто - боль в ушах, тинит, вертиго.

*Со стороны сердечной деятельности*

Часто - тахикардия.

Нечасто - блокада, блокада пучка Гиса, фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, сердцебиение.

*Со стороны сосудистой системы*

Часто - артериальная гипертензия.

Нечасто - гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы.

Редко - легочный эмболизм, тромбоз глубоких вен.

*Со стороны дыхательной системы*

Часто - одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, фаринголарингеальная боль.

Нечасто - свистящее дыхание, аспирационная пневмония, легочный застой, расстройства дыхания, хрипы, отек дыхательных путей, дистония.

Редко - синдром ночного апноэ, гипервентиляция.

*Со стороны пищеварительной системы*

Часто - рвота, диарея, запор, тошнота, боль в животе, диспепсия, сухость во рту, ощущение дискомфорта в желудке, зубная боль.

Нечасто - дисфагия, гастрит, недержание кала, фекалома, гастроэнтерит.

Редко - непроходимость кишечника, панкреатит, отек губ, хейлит.

*Со стороны пищеварительной системы*

Редко - желтуха.

### *Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Часто - сыпь, эритема.

Нечасто - ангионевротический отек, повреждения кожи, расстройства кожи, зуд, акне, изменение цвета кожи, алопеция, себорейный дерматит, сухость кожи, гиперкератоз, экзема.

Редко - перхоть.

### *Со стороны костно-мышечной системы*

Часто - артралгия, боль в спине, боль в конечностях.

Нечасто - мышечная слабость, миалгия, боль в шее, опухание суставов, нарушение осанки, скованность суставов, мышечно-скелетные боли в грудной клетке.

Редко - рабдомиолиз.

### *Со стороны мочевыделительной системы*

Часто - энурез.

Нечасто - задержка мочи, дизурия, недержание мочи, поллакиурия.

### *Со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Нечасто - аменорея, половая дисфункция, нарушения эрекции, нарушения эякуляции, галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла, вагинальные выделения.

Неизвестно - приапизм.

### *Беременность, послеродовой период и неонатальные состояния*

Очень редко - синдром отмены препарата у новорожденных.

### *Общие расстройства*

Часто - пирексия, усталость, периферический отек, астения, боль в грудной клетке.

Нечасто - отек лица, нарушение походки, необычные чувства, медлительность, гриппоподобный состояние, жажда, дискомфорт в грудной клетке, озноб, падение.

Редко - генерализованный отек, гипотермия, синдром отмены препарата, ощущение холода в конечностях, боль.

### *Лабораторные исследования*

Часто - увеличение пролактина в крови и, увеличение массы тела.

Нечасто - удлинение интервала QT на ЭКГ, отклонения на кардиограмме, повышение уровня глюкозы крови, увеличение трансаминаз, уменьшение количества лейкоцитов, повышение температуры тела, увеличение количества эозинофилов, снижение уровня гемоглобина, увеличение КФК крови.

Редко - снижение температуры тела.

а Гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, расстройств менструального цикла, аменореи, галактореи.

б Могут возникать экстрапирамидные симптомы: паркинсонизм (гиперсекреция слюны, скованность в мышцах и суставах, феномен «зубчатого колеса», брадикинезия, гипокинезия, маскообразное лицо, мышечная напряженность, акинезия, ригидность затылочных мышц, мышечная ригидность, паркинсонизма походка и нарушения глабелярного рефлекса), акатизия (беспокойство, гиперкинезия, синдром беспокойных ног), тремор, дискинезия (мышечные подергивания, хореоатетоза, атетоз и миоклонус), дистония. Дистония включая мышечные спазмы, гипертонус, кривошея, непроизвольные мышечные сокращения, мышечные контрактуры, блефароспазм, движение глазных яблок, паралич языка, спазмы лица, ларингоспазм, миотонией, опистотонуса, ротоглоточный спазм, плеуротонус, спазм языка и тризм. Тремор включает паркинсонический тремор покоя. Следует отметить, что включен более широкий спектр симптомов, которые не обязательно экстрапирамидный происхождения.

с Во время плацебо-контролируемых исследованиях сообщалось о сахарном диабете в 0,18% пациентов, получавших рисперидон, по сравнению с 0,11% в группе, где применяли плацебо. Общая частота во всех клинических испытаниях составляла 0,43% у пациентов, принимавших рисперидон.

### *Побочные реакции, присущие данному классу лекарственных средств*

Как и при применении других антипсихотиков, в постмаркетинговом периоде сообщалось о удлинении интервала QT при применении рисперидона. Также при применении антипсихотических препаратов сообщалось о других побочных реакции со стороны сердца, удлиняют интервал QT, такие как желудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, внезапный летальный исход, остановка сердца, трепетание-мерцание.

## *Венозная тромбоэмболия*

При применении антипсихотических препаратов отмечались случаи венозной тромбоэмболии, включая случаи эмболии легочной артерии и случаи тромбоза глубоких вен (частота неизвестна).

## *Увеличение массы тела*

Сравнение количества пациентов, которые применяли Риспетрил, и пациентов, получавших плацебо и имели увеличение массы тела на 7% в плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от 6 до 8 недель, показали статистически значимую разницу в частоте случаев увеличения массы тела в группе пациентов, принимавших Риспетрил (18%) по сравнению с таковой у пациентов, получавших плацебо (9%). В ходе 3-недельных плацебо исследований у взрослых пациентов с острой манией частота увеличения массы тела на  $\geq 7\%$  была сопоставима с таковой в группе, принимавшей Риспетрил (2,5%) и в группе, принимавшей плацебо (2,4%), и была несколько выше в группе активного контроля (3,5%).

В популяции детей с нарушениями поведения в течение длительных исследований масса тела пациентов увеличивалась в среднем на 7,3 кг после 12 месяцев лечения. Ожидаемое увеличение массы тела для детей с нормальной массой тела в возрасте 5-12 лет - от 3 до 5 кг в год. Начиная с 12 лет увеличение массы тела для девушек остается от 3 до 5 кг в год, тогда как ребята набирают в среднем 5 кг в год.

## Дополнительная информация по особым категориям пациентов

Побочные реакции у пациентов пожилого возраста с деменцией или у детей, о которых сообщалось с большей, чем в категории взрослых пациентов, частотой, описанные ниже.

### *Пациенты пожилого возраста с деменцией*

Транзиторная ишемическая атака и цереброваскулярные расстройства - побочные реакции, о которых сообщалось в течение клинических исследований с частотой 1,4% и 1,5% соответственно у пациентов пожилого возраста с деменцией. Кроме этого, о таких побочных реакциях сообщалось с частотой  $\geq 5\%$  у пациентов пожилого возраста с деменцией и с меньшей мере с вдвое более высокой частотой, чем у других категорий взрослых пациентов: инфекции мочевыводящих путей, периферический отек, летаргия и кашель.

### *Дети*

В общем ожидаемые побочные реакции у детей сходны с таковыми у взрослых по частоте возникновения, типа и степени тяжести.

Побочные реакции, которые наблюдались у детей (в возрасте от 5 до 17 лет) с частотой  $\geq 5\%$  и с минимум вдвое более высокой частотой, чем у взрослых пациентов: сонливость/седация, усталость, головная боль, повышение аппетита, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, боль в животе, головокружение, кашель, пирексия, тремор, диарея и энурез.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °C в недоступном для детей месте, не замораживать.

### **Упаковка**

По 30 мл во флаконе, по 1 флакону в комплекте с дозатором в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Фармасайнс Инк.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).