

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РИСПЕТРИЛ
(RISPETRIL)

Склад:

діюча речовина: рисперидон (risperidone);

1 таблетка містить рисперидону 1 мг; 2 мг; 4 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію лаурилсульфат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

склад оболонки:

1 мг – титану діоксид (E 171), полідекстроза (E 1200), гіпромелоза (E 464), триетилцитрат (E 1505), макрогол.

2 мг: – спирт полівініловий, макрогол, титану діоксид (E 171), тальк, барвник жовтий західFCF (E 110).

4 мг – спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк; барвники: хіноліновий жовтий (E 104), індигокармін (E 132).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 1 мг: білі, довгасті таблетки, вкриті оболонкою з відбитком R 1» з обох сторін таблетки.

таблетки 2 мг: рожево-помаранчеві, довгасті таблетки, вкриті оболонкою, з обох сторін відбиток R» і «2» з розподільчою рисою між ними.

таблетки 4 мг: світло-зелені, довгасті таблетки, вкриті оболонкою, з одного боку відбиток R» і «4» з розподільчою рисою між ними, другий – гладенький;

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Рисперидон.

Код АТХ N05A X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рисперидон – це селективний моноамінергічний антагоніст з унікальними властивостями. Він виявляє високу афінність щодо серотонінергічних 5-HT₁ і дофамінергічних D₂-рецепторів. Рисперидон зв'язується також з α₁-адренергічними рецепторами та з меншою афінністю – з H₁-гістамінергічними та α₂-адренергічними рецепторами. Рисперидон не виявляє афінності відносно холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним D₂-антагоністом, що пов'язують з його ефективністю щодо продуктивної симптоматики шизофренії, він не спричиняє значного пригнічення моторної активності та меншою мірою індукує 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.

Риспетрил у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, та розчин для перорального застосування є біоеквівалентними до таблеток, вкритих оболонкою.

Риспетрил метаболізується до 9-гідроксириперидону, який має подібну до рисперидону фармакологічну дію (див. «Біотрансформація та виведення»).

Всмоктування.

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

Розподіл.

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

Біотрансформація та виведення.

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

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

Лінійність.

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

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

Дослідження одноразового прийому препарату виявило у середньому на 43 % вищий рівень концентрації активної антипсихотичної фракції у плазмі, на 38 % довший період напіввиведення і зниження кліренсу активної антипсихотичної фракції на 30 % у пацієнтів літнього віку. Вища концентрація активної антипсихотичної фракції у плазмі та зниження кліренсу активної антипсихотичної фракції в середньому на 60 % спостерігалися у пацієнтів з нирковою недостатністю. У пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігались нормальні рівні концентрації рисперидону в плазмі, але середнє значення вільної фракції рисперидону у плазмі було збільшене на 35 %.

Діти.

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

Стать, расова приналежність та куріння.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування шизофренії та інших психічних розладів, у тому числі підтримуюча терапія, у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на терапію, з метою запобігання рецидиву хвороби;
- лікування маніакальних епізодів при біполярних розладах (допоміжна терапія у комбінації з нормотиміками як початкове лікування або як монотерапія на період тривалістю до 12 тижнів);
- короточасне лікування вираженої агресії або тяжких психічних симптомів у пацієнтів з деменцією при існуванні загрози заподіяння шкоди собі чи іншим;

- симптоматичне лікування зухвалих опозиційних розладів або інших розладів соціальної поведінки дітей, підлітків та дорослих з розумовим розвитком нижче середнього або розумовою відсталістю які мають прояви деструктивної поведінки (імпульсивність, аутоагресія);
- симптоматичне лікування аутичних розладів у дітей віком від 5 років, у яких симптоми варіюють від гіперактивності до роздратованості (включаючи агресію, завдання собі тілесних ушкоджень, тривожність та патологічні циклічні дії).

Протипоказання.

Гіперчутливість до активного компонента або до будь-якої допоміжної речовини у складі препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

При одночасному застосуванні лікарських засобів, які є індукторами ферментів, метаболізм рисперидону може збільшуватися. Карбамазепін знижує концентрацію активної антипсихотичної фракції у плазмі крові. У пацієнтів, які одночасно застосовували карбамазепін, плазмові концентрації рисперидону та 9-гідроксирисперидону були у 1,7-3,7 раза нижчі. У поодиноких випадках при одночасному застосуванні карбамазепіну та рисперидону спостерігалися токсичні сироваткові концентрації карбамазепіну. Аналогічні ефекти (зниження концентрації в плазмі активної антипсихотичної фракції) можуть спостерігатись при використанні інших індукторів печінкових ферментів, таких як рифампіцин, фенітоїн та фенобарбітал, які індують печінкові ферменти CYP3A4 так як і Р-глікопротеїн

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

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

Риспетрил може виявляти антагоністичні ефекти до леводопи та інших антагоністів допаміну. Якщо така комбінація вважається необхідною, особливо у термінальній стадії хвороби Паркінсона, мають прописуватись найменші ефективні дози.

Циметидин у дозі 400 мг двічі на добу та ранітидин 150 мг двічі на добу збільшували AUC активної антипсихотичної фракції (рисперидону та 9-гідроксирисперидону) на 8 % та 20 % відповідно, хоча це клінічно незначуще.

Вплив відміни лікування флуоксетином та пароксетином на фармакокінетику рисперидону або 9-гідроксирисперидону не досліджувався.

Еритроміцин (інгібітор CYP 3A4) не впливає на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

Спостерігалися випадки клінічно значущої гіпотензії при одночасному застосуванні рисперидону та антигіпертензивних лікарських засобів.

Як і з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні рисперидону з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, наприклад з антиаритмічними препаратами класу Ia (хінідином, прокаїнамідом), антиаритмічними препаратами класу III (аміодароном, солатолом), трициклічними антидепресантами (амітриптиліном), тетрациклічними антидепресантами (мапролітином), деякими антигістамінними препаратами, іншими антипсихотиками, деякими протималарійними (хініном,

мефлохіном), та з препаратами, які спричиняють електролітний дисбаланс (гіпокаліємію, гіпомagneзіємію), брадикардію, чи засобами, які пригнічують печінковий метаболізм рисперидону. Даний перелік не є повним.

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

Застосування психостимуляторів (наприклад, метилфенідату) у комбінації з Риспетрилом дітям та підліткам не змінює фармакокінетику та ефективність Риспетрилу.

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

Галантамін та донезепіл не виявляють клінічно значущих ефектів на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

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

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

Фармакокінетичні показники літію значно не змінюються, якщо нейролептик, що застосовується одночасно, замінюється рисперидоном у дозі 3 мг два рази на добу. Сумісність рисперидону з літієм не досліджувалася. При одночасному застосуванні нейролептиків та літію спостерігалися випадки екстрапірамідних розладів та зловласного нейролептичного синдрому. Частіше повідомлялося про випадки екстрапірамідних розладів та гіперкінезії при застосуванні літію з нейролептиками, ніж окремо літію. Риспетрил не чинить клінічно значущих ефектів на фармакокінетику, вальпроату, дигоксину або топірамату. Клоназепам, габапентин, ламотриджин, метилфенідат. Зважаючи на фармакокінетику рисперидону та зазначених діючих речовин взаємодії між ними не очікується. Хоча відповідних досліджень не проводилося. Ризики застосування рисперидону одночасно з іншими лікарськими засобами систематично не вивчалися. Теоретично можливі взаємодії з усіма активними речовинами, які чинять дію на центральну нервову систему, отже слід бути обережними при призначенні рисперидону одночасно з іншими лікарськими засобами.

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

Особливості застосування.

Підвищений рівень летальності у пацієнтів літнього віку з деменцією.

Серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які лікувались атипovими антипсихотичними препаратами, спостерігався підвищений рівень летальності порівняно з таким у пацієнтів з групи плацебо. Частота випадків летальності становила 4,0 % порівняно з 3,1 % у групі плацебо. Середній вік пацієнтів, які померли, був 86 років (діапазон – 67-100 років). Результати досліджень показали, що пацієнти літнього віку з деменцією, які лікувались звичайними антипсихотичними засобами, мають малий підвищений ризик летальності, порівняно з тими, які не лікувались. Не існує повних даних, згідно з якими можна дати сувору оцінку рівня ризику, до того ж, причина підвищеного ризику невідома. Неможливо чітко визначити масштаб, на який можна поширити результати оглядових досліджень, які стосуються підвищеної смертності, пов'язаної із застосуванням антипсихотичного препарату як противаги певним(/ій) характеристикам(/ці) пацієнтів.

Цереброваскулярні побічні ефекти.

Ризик цереброваскулярних побічних ефектів значно вищий у пацієнтів зі змішаною або судинною деменцією в порівнянні з деменцією Альцгеймера. Таким чином, у пацієнтів з іншими типами деменції Риспетрил застосовувати не рекомендовано.

Риспетрил потрібно використовувати тільки протягом короткого терміну при безперервній агресії у пацієнтів з помірною та важкою деменцією Альцгеймера на додаток до нефармакологічного лікування, яке були обмеженим або неефективним і, коли присутній потенційний ризик заподіяння шкоди собі чи іншим. Пацієнти повинні регулярно оглядатися у лікаря для оцінки необхідності продовження лікування.

Серед пацієнтів з деменцією, яких лікували рисперидоном, спостерігався вищий рівень цереброваскулярних побічних ефектів (церебро-васкулярні та минущі ішемічні напади) з летальним наслідком порівняно з тими, хто отримував плацебо (середній вік – 85 років; віковий проміжок – 73-97 років).

У пацієнтів літнього віку з деменцією (віком від 65 років) продемонстрували виникнення цереброваскулярних розладів у 3,3 % (33/989) пацієнтів, які лікувалися рисперидоном, порівняно з 1,2 % (8/693) пацієнтів, які застосовували плацебо. Слід ретельно зважити всі ризики та переваги призначення рисперидону, особливо фактори ризику серцевого нападу. З особливою обережністю слід призначати рисперидон пацієнтам з деменцією, у яких наявна артеріальна гіпертензія, захворювання серцево-судинної системи, та пацієнтам з судинною деменцією. Слід проінструктувати пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, негайно повідомляти про ознаки можливих серцево-судинних нападів, таких як раптова слабкість, оніміння обличчя, рук або ніг, а також розлади мовлення та зору. Слід невідкладно розглянути всі можливі варіанти лікування, включаючи переривання терапії рисперидоном.

Одночасне застосування з фуросемідом.

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

Не встановлено патофізіологічних механізмів для пояснення цього факту. Однак слід дотримуватися особливої обережності при призначенні препарату у таких випадках, а також потрібно провести оцінку ризиків та користі цієї комбінації або одночасного застосування з іншими потенційними діуретиками, перш ніж призначати препарат. Не виявлено підвищення показника летальності у пацієнтів, які одночасно застосовували інші діуретичні засоби разом із рисперидоном. Незалежно від лікування дегідратація була загальним фактором ризику летальності, і її слід ретельно контролювати у пацієнтів з деменцією.

Діти.

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

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

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

Сонливість.

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

Ортостатична гіпотензія.

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

Подовження інтервалу QT.

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

Пізня дискінезія/екстрапірамідні симптоми.

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

Хвороба Паркінсона та деменція з тільцями Леві.

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

Нейролептичний злоякісний синдром.

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

Регуляція температури тіла.

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

Гіперглікемія та цукровий діабет.

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

Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

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

Венозна тромбоемболія.

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

Збільшення маси тіла.

У пацієнтів, що застосовують Риспетрил, є ризик підвищення маси тіла. Рекомендований контроль маси тіла.

Пріапізм.

Існує можливість виникнення пріапізму під час лікування Риспетрилом унаслідок його альфа-адренергічної блокуючої дії.

Протиблювотний ефект.

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

Порушення функції печінки та нирок.

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

Гіперпролактинемія.

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

Судоми.

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

Допоміжні речовини.

Таблетки, вкриті оболонкою, містять лактозу. Пацієнти зі спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати препарат Риспетрил, таблетки, вкриті оболонкою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

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

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

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

Риспетрил 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 або роботи з іншими механізмами, доки не стане відомою індивідуальна чутливість пацієнтів до препарату.

Спосіб застосування та дози.

Звичайна доза

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

Для досягнення дози 0,25-2,5 мг рекомендується застосовувати Риспетрил, розчин оральний.

Шизофренія

Дорослі (віком до 65 років)

Риспетрил можна призначати один або два рази на добу.

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

Максимальна добова доза препарату становить 10 мг.

Дози, які перевищують 10 мг на добу, не виявили вищої ефективності порівняно з меншими дозами, але вони можуть спричиняти появу екстрапірамідних симптомів. Оскільки безпека доз, що перевищують 16 мг на добу, не вивчалась, дози, що перевищують цей рівень, застосовувати не можна.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

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

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

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

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

Рекомендована початкова доза – 0,25 мг два рази на добу. За необхідності дозу можна збільшити шляхом підвищення дози 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 ефективну дозу можна збільшити до 1 мг двічі на добу. Після досягнення оптимальної дози можна розглянути можливість прийому добової дози один раз на день.

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

Симптоматичне лікування розладів соціальної поведінки або агресивної поведінки.

Пацієнти з масою тіла >50 кг

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

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

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

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

Аутизм (діти віком від 5 років).

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

Пацієнти з масою тіла <50 кг

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

Пацієнти з масою тіла ≥ 50 кг

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

Дози Риспетрилу для дітей з аутизмом (добова доза в мг/день)

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

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

Риспетрил можна застосовувати один або два рази на добу.

Пацієнтам, у яких виникає сонливість після прийому препарату, краще застосовувати добову дозу Риспетрилу перед сном. Приблизно дві третини дітей з аутизмом скаржилися на слабкість, що особливо відмічалось протягом початкової фази лікування.

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

Недостатньо інформації для визначення рекомендованої тривалості лікування рисперидоном пацієнтів з аутизмом. Тому досвідчений спеціаліст повинен проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

При виникненні тяжких побічних реакцій (наприклад екстрапірамідних розладів, пізньої дискінезії або неконтрольованого збільшення маси тіла) слід зменшити дозу Рисперидону або припинити лікування.

Для досягнення дози 0,25-1 мг рекомендується застосовувати Риспетрил, розчин оральний.

Пацієнти із захворюваннями печінки та нирок.

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

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

Риспетрил потрібно застосовувати з обережністю даній категорії пацієнтів.

Перехід з терапії іншими антипсихотичними засобами.

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

Діти.

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

Передозування.

Симптоми.

Ознаки та симптоми передозування, що спостерігались, – це відомі побічні реакції препарату, що проявляються у посиленій формі: сонливість і седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія, а також екстрапірамідні симптоми. При передозуванні повідомлялося про подовження інтервалу QT та судоми.

Повідомлялося про тріпотіння-мерехтіння, асоційоване з передозуванням препаратом рисперидон у комбінації з пароксетином.

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

Лікування.

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

Риспетрил не має специфічного антидоту. Таким чином, слід виконувати відповідні підтримуючі заходи.

Артеріальну гіпотензію та судинний колапс слід лікувати такими заходами як внутрішньовенні вливання та /або симпатоміметичні препарати. У разі розвитку гострих екстрапірамідних симптомів слід призначати антихолінергічні препарати. Слід продовжувати постійне медичне спостереження та моніторинг до моменту, коли пацієнт одужає.

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомляється паркінсонізм, головний біль та безсоння.

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

Інфекції та інвазії: пневмонія, грип, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, синусит, вірусна інфекція, інфекції, інфекція вуха, тонзиліт, целюліт, отит середнього вуха, інфекція ока, локалізована інфекція, акродерматит, інфекції дихальних шляхів, цистит, оніхомікоз, хронічний отит середнього вуха.

З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: гіперчутливість, гіперчутливість до препарату, анафілактична реакція.

З боку ендокринної системи: порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму: підвищення апетиту, зниження апетиту, цукровий діабет^е, анорексія, полідипсія, підвищення рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, зменшення маси тіла, гіпоглікемія, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази, діабетичний кетоацидоз, водна інтоксикація.

З боку психіки: безсоння, тривога, хвилювання, розлади сну, депресія, сплутаність свідомості, манія, зниження лібідо, апатія, нервовість, аноргазмія, притуплений афект.

З боку нервової системи: паркінсонізм^ф, головний біль, акатизія^ф, запаморочення, тремор^б, дистонія^ф, сонливість, седація, летаргія, дискінезія^я, відсутність реакції на подразники, втрата свідомості, синкопе, порушення свідомості, цереброваскулярні розлади, транзиторна ішемічна атака, дизартрія, порушення уваги, гіперсомнія, постуральне запаморочення, розлади рівноваги, пізня дискінезія, розлади мовлення, порушення координації, гіпестезія, розлади смакових відчуттів, судоми, парестезія, злоякісний нейролептичний синдром, діабетична кома, цереброваскулярні розлади, церебральна ішемія, розлади руху, тремор голови, спотворення смаку.

З боку органа зору: нечіткість зору, кон'юнктивіт, очна гіперемія, виділення з очей, набрякання очей, сухість очей, збільшення слъзовиділення, світлобоязнь, зниження гостроти зору, заочухування очей, глаукома, оклюзія ретинальної артерії.

З боку органа слуху: біль у вухах, тиніт, вертиго.

З боку серцевої діяльності: тахікардія, атріовентрикулярна блокада, блокада пучка Гіса, фібриляція передсердь, синусова брадикардія, відчуття серцебиття.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи, легеневий емболізм, тромбоз глибоких вен.

З боку дихальної системи: диспное, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, фаринголарингеальний біль, свистяче дихання, аспіраційна пневмонія, легеневий застій, розлади дихання, хрипи, набрякання дихальних шляхів, дистонія, синдром нічного апное, гіпервентиляція.

З боку травної системи: блювання, діарея, запор, нудота, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, відчуття дискомфорту у шлунку, зубний біль, дисфагія, гастрит, нетримання калу, фекалома, гастроентерит, непрохідність кишечника, панкреатит, набрякання губ, хейліт.

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипи, еритема, ангіоневротичний набряк, пошкодження шкіри, розлади шкіри, свербіж, акне, зміна кольору шкіри, алопеція, себореїний дерматит, сухість шкіри, гіперкератоз, екзема, лупа.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, м'язова слабкість, міальгія, біль у шиї, набрякання суглобів порушення постави, скутість суглобів, м'язово-скелетний біль у грудній клітці, рабдоміоліз.

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

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: аменорея, статева дисфункція, порушення ерекції, порушення еякуляції, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу, вагінальні виділення, пріапізм.

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

Загальні розлади: пірексія, втома, периферичний набряк, астенія, біль у грудній клітці, набряк обличчя, порушення ходи, незвичні відчуття, повільність, грипоподібний стан, спрага, дискомфорт у грудній клітці, озноб, падіння, генералізований набряк, гіпотермія, синдром відміни препарату, відчуття холоду у кінцівках, біль.

Лабораторні дослідження: збільшення пролактину в крові, збільшення маси тіла, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, відхилення на кардіограмі, підвищення рівня глюкози крові, збільшення трансаміназ, зменшення кількості лейкоцитів, підвищення температури тіла, підвищення кількості еозинофілів, зменшення рівня гемоглобіну, збільшення креатинфосфокінази крові, зниження температури тіла.

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

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

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

^c Повідомлялося про цукровий діабет у 0,18 % пацієнтів, які застосовували рисперидон, порівняно з 0,11 % у групі, де застосовували плацебо. Загальна частота у всіх клінічних випробуваннях становила 0,43 % у пацієнтів, які приймали рисперидон.

Збільшення маси тіла.

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

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

Додаткова інформація щодо особливих категорій пацієнтів

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

Пацієнти літнього віку з деменцією.

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

Діти.

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

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

Вміст допоміжних речовин.

Містить оранжево-жовтий S (E 110). Може викликати алергічні реакції.

Термін придатності. 5 років

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25С, в оригінальній упаковці.

Упаковка.

Таблетки по 1, 2, 4 мг по 60 таблеток у флаконах.

Таблетки по 2 мг по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк./PharmascienceInc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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

6111 RoyalmountAvenue100, Montreal, Quebec, H4P 2T4 Canada.