



**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА  
НАРКОТИКАМИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

пров. Світличної Надії, 3, м.Київ, 02099, тел/факс: (044) 363-06-50  
E-mail: dls.ko@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37078774

**ВИСНОВОК  
про якість ввезеного в Україну лікарського засобу**

**06.05.2024**

**№ 21700/24/10**

**РИСПЕТРИЛ**

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)

**розчин оральний, 1 мг/мл по 30 мл у флаконі, по 1 флакону в комплекті з дозатором у  
картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/3656/02/01 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № **690666**

Кількість ввезеного лікарського засобу 6912

Виробник

**Фармасайнс Інк., Канада**

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

**Підприємство "Фармасайнс Україна Інк", ідент. код: 22900900**

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної  
особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника  
податків або серія та номер паспорта)

**Протокол візуального контролю від 03.05.2024 № 1178/1.**

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з  
**дотриманням** вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

В.о. начальника служби

(посадова особа органу державного контролю)



(підпис)

**Ольга СРЬОМЕНКО**

(ініціали та прізвище)



|                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Product /<br>Продукт:                                                                                                                                                                 | <b>RISPETRIL (pms-Risperidone, DIN / NPN: 02279266)</b> , 1 mg/ml oral solution 30 ml in vial, 1 vial complete with pipette in carton box / <b>РИСПЕТРИЛ (пмс-Рисперидон, DIN / NPN: 02279266)</b> розчин оральний, 1 мг/мл по 30 мл у флаконі, по 1 флакону в комплекті з дозатором у картонній коробці |
| Registration Certificate / Реєстраційне Посвідчення №                                                                                                                                 | UA/3656/02/01 of / від 29.03.2017;                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Valid till / термін дії                                                                                                                                                               | till: unlimited registration / до: безстрокова реєстрація                                                                                                                                                                                                                                                |
| Batch number / Серія №                                                                                                                                                                | 690666                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Quantity in a batch / Кількість продукції в серії                                                                                                                                     | 12 480 packages / упаковок                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Manufacturing date / Дата виробництва                                                                                                                                                 | 11.2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Expiry date / Термін придатності                                                                                                                                                      | 11.2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Name, location address, license number (GMP) of the production site and quality control / Назва, адреса місцезнаходження, номер ліцензії (GMP) виробничої дільниці і контролю якості: | Pharmascience Inc., 6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada / Фармасайнс Інк., 6111 Роялмонт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада. License / Ліцензія No100241-A                                                                                                           |
| Testing standard / Стандарт тестування                                                                                                                                                | USP, EP, in House / Фармакопея США, ЄФ, методики виробника                                                                                                                                                                                                                                               |

| Test / Тест                                                                                                                                                                                                                                    | Specification / Специфікація                                                                                                                                  | Result / Результат                                               | Method / Метод                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Description / Опис                                                                                                                                                                                                                             | Clear and odourless liquid / Прозора рідина без запаху                                                                                                        | Conforms / Відповідає                                            | Organoleptic method / Органолептичний метод |
| Identification of risperidone and benzoic acid / Ідентифікація рисперидону та бензойної кислоти                                                                                                                                                | RT conforms to that in standard preparation / Час утримування відповідає такому для стандарту.                                                                | Conforms / Відповідає                                            | USP / Фармакопея США <621> PMSLC-572        |
| Assay of Risperidone / Кількісний вміст рисперидону                                                                                                                                                                                            | 0.95-1.05 mg/ml / мг/мл (95-105% of labeled amount / від кількості, вказаної на упаковці)                                                                     | 0.99 mg/ml / мг/мл                                               | USP / Фармакопея США <621> PMSLC-572        |
| Assay of Benzoic Acid / Кількісний вміст протимікробного агента: Бензойна кислота                                                                                                                                                              | 1.6-2.4 mg/ml / мг/мл                                                                                                                                         | 1.99 mg/ml / мг/мл                                               | USP / Фармакопея, США <621> PMSLC-572       |
| pH                                                                                                                                                                                                                                             | 2.3-3.5                                                                                                                                                       | 2.9                                                              | USP / Фармакопея США <791>                  |
| Microbial limit tests / Мікробіологічна чистота<br>Total viable aerobic microbial count / Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів<br>Total yeasts and molds count / Загальна кількість дріжджів та плісняви<br><i>E. coli</i> | NMT / Не більше 10 <sup>2</sup> CFU / КУО in/v 1 ml / мл<br>NMT / Не більше 10 <sup>1</sup> CFU / КУО in/v 1 ml / мл<br>Absence / Відсутність in / в 1 ml /мл | <10 CFU/ml / КУО/мл<br><10 CFU/ml / КУО/мл<br>Absence / Відсутні | USP / Фармакопея США <61>, <62>             |
| Deliverable volume / Об'єм розчину                                                                                                                                                                                                             | Meets the requirements / Задовольняє вимоги                                                                                                                   | Conforms / Відповідає                                            | USP / Фармакопея США <698>                  |
| Antimicrobial preservative effectiveness / Протибактеріальна ефективність консервантів                                                                                                                                                         | Meets the requirements / Задовольняє вимоги                                                                                                                   | Conforms / Відповідає                                            | USP / Фармакопея США <51>                   |

**Conclusion: RISPETRIL (RISPERIDONE)**, 1 mg/ml oral solution 30 ml in vial, 1 vial complete with pipette in carton box fully compliant to the in House standards, and the requirements of the US Pharmacopoeia and the European Pharmacopoeia / **Висновок: РИСПЕТРИЛ (РИСПЕРИДОН)**, розчин оральний, 1 мг/мл по 30 мл у флаконі, по 1 флакону в комплекті з дозатором в картонній коробці відповідає специфікації виробника, вимогам Фармакопеї США та Європейської фармакопеї.

**Certification Statement:** I hereby certify that the above information is true and correct. This series of products was produced (including packaging / labeling) and quality control was carried out in full compliance with GMP requirements, established by the local regulatory authority, as well as in accordance with the specifications contained in the registration dossier. Production, packaging and analysis protocols have been revised and GMP compliance established /

**Заява про сертифікацію:** цим я підтверджую, що наведена вище інформація є достовірною і точною. Ця серія продукції була вироблена (включаючи упаковку/маркування) і проведений контроль її якості в повній відповідності до вимог GMP, що встановлені місцевим регуляторним органом, а також у відповідності зі специфікаціями, що містяться в реєстраційному довідку. Протоколи виробництва, упаковки та аналізу були переглянуті і встановлено відповідність.

**Authorized supervisor of the Quality Control Department**  
**Уповноважена особа відділу Контролю якості**

*Roman Friedman*

Roman Friedman / Роман Фрідман

6111 Royalmount Avenue Montreal (Quebec) H4P 2T4 Tel: (514) 840-1114 Fax: (514) 342-7764



**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**РИСПЕТРИЛ**  
**(RISPETRIIL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* рисперидон;

1 мл розчину містить 1 мг рисперидону;

*допоміжні речовини:* вода очищена, кислота бензойна (Е 210), кислота винна, натрію гідроксид, сорбіту розчин (Е 420).

**Лікарська форма.** Розчин оральний.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора рідина без запаху.

**Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X08.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Рисперидон – це селективний моноамінергічний антагоніст. Він проявляє високу афінність щодо серотонінергічних 5-HT<sub>2</sub> і дофамінергічних D<sub>2</sub>-рецепторів. Рисперидон зв'язується також з α<sub>1</sub>-адренергічними рецепторами та, з меншою афінністю, – з H<sub>1</sub>-гістамінергічними та α<sub>2</sub>-адренергічними рецепторами. Рисперидон не проявляє афінності відносно холінергічних рецепторів. Хоча рисперидон є потужним D<sub>2</sub>-антагоністом, що пов'язують з його ефективністю щодо продуктивної симптоматики психозів, він не спричиняє значного пригнічення моторної активності та меншою мірою індукує каталепсію 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 психозів.

*Фармакокінетика.*

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

*Всмоктування*

Після перорального прийому рисперидон повністю абсорбується та досягає пікових концентрацій у плазмі крові у межах від 1 до 2 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 днів.

*Розподіл*

Рисперидон швидко розподіляється в організмі. Об'єм розподілу становить 1,7 л/кг. У плазмі крові рисперидон зв'язується з альбуміном і кислим α<sub>1</sub>-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 мікросомах печінки людини показали, що рисперидон у клінічно значущих концентраціях не пригнічує значно метаболізм лікарських засобів, які метаболізуються ізоферментами цитохрому P450, включаючи CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 та CYP3A5. Через тиждень після застосування препарату 70 % дози виводиться з сечею, 14 % – з калом. Концентрація рисперидону і 9-гідроксирисперидону у сечі становить 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 у плазмі крові 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 спостерігалися нормальні рівні концентрації рисперидону у плазмі крові, 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 або активної антипсихотичної фракції.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

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

#### **Протипоказання.**

Виражена гіперчутливість до діючої або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.





### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

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

Рисперидон – слабкий інгібітор CYP 2D6 *in vitro*. Тому не очікується, що 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. Клінічні дані продемонстрували, що у пацієнтів, які одночасно застосовували карбамазепін, плазмові концентрації рисперидону та 9-гідроксирисперидону були у 1,7-3,7 рази нижчі. Схожий вплив очікується також при застосуванні інших індукторів ферментів CYP 3A4.

У поодиноких випадках при одночасному застосуванні карбамазепіну та рисперидону спостерігалися токсичні сироваткові концентрації карбамазепіну.

Риспетрил може протидіяти ефекту леводопи та інших агоністів допаміну.

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.

Флуоксетин та пароксетин. 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.

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.

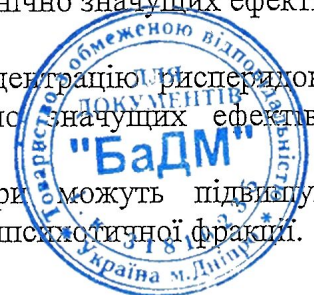
У постмаркетинговому періоді спостерігалися випадки клінічно значущої гіпотензії при одночасному застосуванні рисперидону та антигіпертензивних лікарських засобів.

Як і з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні рисперидону з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, наприклад з антиаритмічними препаратами класу 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 холінергастери, галантамін та донезепіл не проявляють клінічно значущих ефектів на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

Верапаміл, інгібітор CYP 3A4 та Р-глікопротеїну підвищує концентрацію рисперидону у плазмі крові. Галантамін та донезепіл не проявляють клінічно значущих ефектів на фармакокінетику рисперидону та активної антипсихотичної фракції.

Фенотіазини, трициклічні антидепресанти та деякі β-блокатори можуть підвищувати концентрацію рисперидону у 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.

Клінічне дослідження з участю 13 пацієнтів продемонструвало, що фармакокінетичні показники літію значно не змінюються, якщо нейролептик, що застосовується одночасно, замінюється Риспетрилом 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 зловиясного нейролептичного синдрому. Під час клінічних досліджень частіше повідомлялося про випадки екстрапірамідних розладів та гіперкінезії при застосуванні літію з нейролептиками, ніж окремо літію.

Риспетрил не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику вальпроату та дигоксину.

Топірамат значно знижує біодоступність рисперидону, проте зовсім трохи знижує біодоступність активної антипсихотичної фракції.

Клоназепам, габапентин, ламотриджин, метилфенідат. Зважаючи на фармакокінетику рисперидону та зазначених діючих речовин, взаємодії між ними не очікується. Хоча відповідних досліджень не проводили.

Ризики застосування Риспетрилу одночасно з іншими лікарськими засобами систематично не вивчали. Теоретично можливі взаємодії з усіма активними речовинами, які чинять дію на центральну нервову систему. Поки немає даних додаткових досліджень, слід бути обережними при призначенні рисперидону одночасно з іншими лікарськими засобами.

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

### **Особливості застосування.**

#### *Цереброваскулярні побічні ефекти.*

Ризик цереброваскулярних побічних ефектів значно вищий у пацієнтів зі змішаною або судинною деменцією порівняно 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 у комплексі з нефармакологічним лікуванням, у разі наявності потенційного ризику заподіяння шкоди собі або іншим.

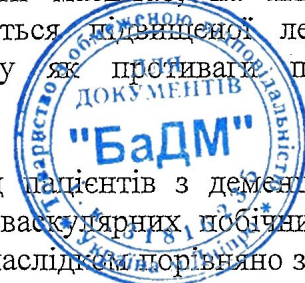
Пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря з метою оцінки необхідності продовження лікування.

#### *Підвищений рівень летальності у пацієнтів літнього віку з деменцією.*

Серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які лікувались атипсовими антипсихотичними препаратами, спостерігався підвищений рівень летальності порівняно з таким у пацієнтів з групи плацебо в мета-аналізі 17 контрольованих досліджень атипсових антипсихотичних препаратів, включаючи Риспетрил. У плацебоконтрольованому дослідженні із застосуванням препарату Риспетрил хворим цієї категорії частота випадків летальності становила 4,0 % порівняно з 3,1 % у групі плацебо. Середній вік пацієнтів, які померли, був 86 років (діапазон – 67-100 років). Результати двох великих оглядових 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 летальності, пов'язаної із застосуванням антипсихотичного препарату як протипагі певним(ій) характеристикам(/ці) пацієнтів.

#### *Цереброваскулярні побічні ефекти*

У ході плацебоконтрольованих клінічних досліджень серед пацієнтів з деменцією, яких лікували Риспетрилом, спостерігався вищий рівень цереброваскулярних побічних ефектів (цереброваскулярні та минулі ішемічні напади) з летальним наслідком порівняно з тими, хто





отримував плацебо (середній вік – 85 років; віковий проміжок – 73-97 років).

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

*Одночасне застосування з фуросемідом.*

У ході плацебоконтрольованого дослідження у пацієнтів літнього віку з деменцією підвищений рівень летальності спостерігався при одночасному застосуванні фуросеміду з рисперидоном (7,3 %; середній вік – 89 років, діапазон – 75-97 років) порівняно з таким у пацієнтів, які лікувалися тільки рисперидоном (3,1 %; середній вік – 84 років, діапазон – 70-96 років) або тільки фуросемідом (4,1 %; середній вік – 80 років, діапазон – 67-90 років). Підвищення рівня летальності у пацієнтів, які лікувалися фуросемідом одночасно з рисперидоном, спостерігалось у ході двох клінічних досліджень з чотирьох. Одночасне застосування рисперидону з іншими діуретиками (в основному тіазидними діуретиками, які застосовували 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» досліджували лише у дітей віком від 5 років. Тому не слід призначати Риспетрил дітям з такими показаннями віком до 5 років.

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

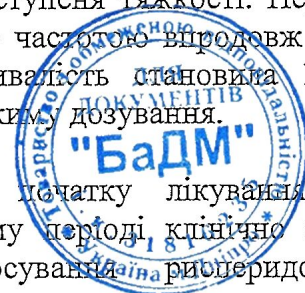
Для дітей доступні дані базуються на клінічних дослідженнях тривалістю 1 рік. Ці дані показують, що не відбувається впливу на ріст та розвиток. Вплив на ріст та розвиток при лікуванні тривалістю більше одного року невідомий. Тому слід проводити регулярний клінічний моніторинг ендокринної системи, включаючи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

*Сонливість*

Під час плацебо-контрольованих досліджень 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  $\alpha_1$ -літичну активність рисперидону, особливо на початку лікування, може спостерігатися ортостатична гіпотензія. У постмаркетинговому періоді 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.*

У постмаркетинговому періоді дуже рідко спостерігалися випадки подовження інтервалу QT. Слід з обережністю застосовувати Риспетрил, як і інші антипсихотичні засоби, пацієнтам із серцевою аритмією, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, брадикардією або 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 відзначалося 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 зловласного 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 зловласний синдром.*

При застосуванні класичних нейролептичних лікарських засобів відзначаються випадки виникнення нейролептичного зловласного 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 пацієнтів до зниження основної температури тіла. Рекомендується відповідний догляд за пацієнтами, яким призначено Риспетрил, якщо вони підлягають впливу факторів, які можуть спричинити підвищення основної температури тіла, а саме – інтенсивні фізичні тренування, вплив високих температур зовнішнього середовища, супровідна терапія препаратами з антихолінергічною активністю чи вплив зневоднення.

#### *Гіперглікемія та цукровий діабет.*

Гіперглікемія або загострення існуючого діабету були описані у поодиноких випадках під час лікування препаратом Риспетрил. 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, спостерігалися випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. У постмаркетинговому періоді агранулоцитоз спостерігався дуже рідко (<1/10000 пацієнтів). За пацієнтами зі значущим зменшенням кількості білих кров'яних тілець в анамнезі або з 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 ( $<1 \times 10^9/\text{л}$ ) 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 Риспетрилом та провести відповідні превентивні заходи.

#### *Збільшення маси тіла*

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

#### *Пріапизм*

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

#### *Протиблювальний ефект*

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

#### *Порушення функції печінки та нирок*

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

#### *Гіперпролактинемія*

Дослідження на культурах тканин вказують на те, що ріст клітин у пухлинах молочної залози людини може бути стимульований пролактином. Хоча досі чіткого зв'язку щодо застосування антипсихотичних засобів клінічними та епідеміологічними дослідженнями не показано, рекомендується з обережністю призначати рисперидон пацієнтам з відповідною патологією в анамнезі. 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 або інші стани в анамнезі, які потенційно знижують судомний поріг.

#### *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. Контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили.

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 у період вагітності, окрім випадків життєвої необхідності. Якщо необхідно припинити лікування Риспетрилом у період вагітності, не слід робити це раптово.

У ході досліджень на тваринах рисперидон і 9-гідроксирисперидон проникали у грудне молоко. Є спостереження, що рисперидон і 9-гідроксирисперидон можуть також виділятися у грудне молоко людини у невеликих кількостях. В 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 незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом через потенційний вплив на нервову систему та зір (див. розділ «Побічні реакції»). Тому пацієнтам слід утримуватись від керування автотранспортом і роботи з іншими механізмами, поки не буде відома їхня індивідуальна переносимість препарату.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### ***Звичайна доза***

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

#### ***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, у разі 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 терапії можна одночасно застосовувати бензодіазепін.

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

Рекомендована початкова доза – 0,25 мг два рази на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити шляхом підвищення дози 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 відбутися не пізніше ніж через три місяці від початку терапії, терапію можна поновити лише у разі, якщо поведінкові розлади з'являються знову.

#### ***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 застосовувати у комбінації з нормотиміками, терапію можна припинити раніше, оскільки початок ефекту від лікування можна очікувати у перші тижні терапії. Навіть після появи першої відповіді на лікування слід враховувати можливість повторного виникнення симптомів депресії через особливості перебігу хвороби та побічні реакції лікарських засобів, що застосовували для лікування, у тому числі Риспетрилу.

#### ***Симптоматичне лікування розладів соціальної поведінки або агресивної поведінки***

##### ***Пацієнти з масою тіла >50 кг***

Рекомендована початкова доза становить 0,5 мг один раз на добу. У разі необхідності дозу слід коригувати шляхом додавання 0,5 мг один раз на добу не частіше ніж через день.





Оптимальна доза для більшості пацієнтів – 1 мг один раз на добу. Однак для деяких пацієнтів для досягнення позитивного ефекту достатньо не більше 0,5 мг один раз на добу, тоді як інші можуть потребувати 1,5 мг один раз на добу.

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

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

Як і при інших видах симптоматичного лікування, 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 добу. З 4-го дня дозу можна збільшити на 0,25 мг. Слід підтримувати дозу 0,5 мг та на 14-й день провести оцінку клінічної відповіді. Збільшення дози на 0,25 мг з інтервалом у 2 тижні можна розглядати лише для пацієнтів з недостатньою клінічною відповіддю.

Пацієнти з масою тіла ≥ 50 кг

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

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

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

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

Відповідність доз Риспетрилу в мг та мл:

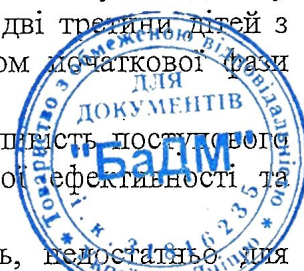
| Рекомендована доза в мг | Рекомендована доза в мл |
|-------------------------|-------------------------|
| 0,25                    | 0,25                    |
| 0,5                     | 0,5                     |
| 0,75                    | 0,75                    |
| 1,0                     | 1,0                     |

Риспетрил можна застосовувати один або два рази на добу.

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

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

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

#### Пацієнти із захворюваннями печінки та нирок.

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

Незалежно від показання, цим пацієнтам слід призначати половину 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 пацієнта переводити з терапії антипсихотичними препаратами у формі «депо», лікування препаратом Риспетрил рекомендується розпочати замість наступної запланованої ін'єкції. Періодично слід оцінювати необхідність продовження поточної терапії антипаркінсонічними препаратами.

#### Застосування Риспетрилу у вигляді розчину для перорального застосування

Риспетрил у вигляді розчину для перорального застосування можна поєднувати з такими напоями як вода, кава, апельсиновий сік, молоко з низьким вмістом жиру. Препарат несумісний з кока-колою та чаєм.

Відкривання флакона та користування дозатором-піпеткою:

- для відкриття флакона слід натиснути на кришечку, а потім повернути проти годинникової стрілки;
- вставити піпетку у флакон, потім, притримуючи за нижнє кільце піпетки, витягнути верхнє кільце до позначки, яка відповідає необхідній дозі препарату у мілілітрах (мл або ml) або міліграмах (мг або mg);
- утримуючи нижнє кільце, піпетку слід дістати з флакона та выдавити її вміст у склянку з 100 мл напою (перелік вказано вище).

Перед застосуванням рідину у склянці необхідно ретельно перемішати.

Після використання дозатор-піпетку слід ретельно промити водою.

#### Діти.

Препарат застосовувати для симптоматичного лікування винятково 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 спостерігалися – 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 Риспетрил у комбінації з пароксетином.

##### Лікування.

Необхідно забезпечити та підтримувати 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, якщо пройшло менше години після прийому препарату. Показаний контроль функції серця, що включає безперервну реєстрацію ЕКГ для виявлення можливих аритмій.

Риспетрил не має специфічного антидоту. Таким чином, слід застосовувати відповідні підтримуючі заходи. Артеріальну гіпотензію та судинний колапс слід лікувати такими заходами як внутрішньовенні вливання та/або застосування симптоматичних препаратів. У разі розвитку гострих екстрапірамідних симптомів слід призначати антихолінергічні



препарати. Необхідно продовжувати постійне медичне спостереження та моніторинг до повного зникнення ознак передозування.

### **Побічні реакції.**

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

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

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

#### **Інфекції та інвазії**

*Часто* – пневмонія, грип, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

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

*Рідко* – хронічний отит середнього вуха.

#### **З боку крові та лімфатичної системи**

*Нечасто* – нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія.

*Рідко* – гранулоцитопенія.

*Невідомо* – агранулоцитоз.

#### **З боку імунної системи**

*Нечасто* – гіперчутливість.

*Рідко* – гіперчутливість до препарату.

*Невідомо* – анафілактична реакція.

#### **З боку ендокринної системи**

*Рідко* – порушення секреції антидіуретичного гормону.

#### **З боку метаболізму**

*Часто* – підвищення апетиту, зниження апетиту.

*Нечасто* – цукровий діабет<sup>c</sup>, анорексія, полідипсія, підвищення рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, зменшення маси тіла.

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

*Дуже рідко* – діабетичний кетоацидоз.

*Невідомо* – водна інтоксикація.

#### **З боку психіки**

*Дуже часто* – безсоння.

*Часто* – тривожність, хвилювання, розлади сну, депресія.

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

*Рідко* – аноргазмія, пригнічений афект.

#### **З боку нервової системи**

*Дуже часто* – паркінсонізм<sup>b</sup>, головний біль.

*Часто* – акатизія<sup>b</sup>, запаморочення, тремор<sup>b</sup>, дистонія<sup>b</sup>, сонливість, седація, летаргія, дискінезія<sup>b</sup>.

*Нечасто* – 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.

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

#### **З боку органів зору**

*Часто* – нечіткість зору.



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

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

*З боку органів слуху*

*Нечасто* – біль у вухах, тиніт, вертиго.

*З боку серцевої діяльності*

*Часто* – тахікардія.

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

*З боку судинної системи*

*Часто* – артеріальна гіпертензія.

*Нечасто* – гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи.

*Рідко* – легеневий емболізм, тромбоз глибоких вен.

*З боку дихальної системи*

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

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

*Рідко* – синдром нічного апное, гіпервентиляція.

*З боку травної системи*

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

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

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

*З боку гепатобіліарної системи*

*Рідко* – жовтяниця.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

*Часто* – висипи, еритема.

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

*Рідко* – лупа.

*З боку кістково-м'язової системи*

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

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

*Рідко* – рабдоміоліз.

*З боку сечовидільної системи*

*Часто* – енурез.

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

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

*Нечасто* – аменорея, статеві дисфункції, порушення ерекції, порушення еякуляції, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу, вагінальні виділення.

*Невідомо* – пріапізм.

*Вагітність, післяпологовий період та неонатальні стани*

*Дуже рідко* – синдром відміни препарату у новонароджених.

*Загальні розлади*

*Часто* – пірексія, втома, периферичний набряк, астенія, біль у грудній клітці.

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

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

*Лабораторні дослідження*

*Часто* – збільшення пролактину в крові<sup>a</sup>, збільшення маси тіла.

*Нечасто* – подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, відхилення на кардіограмі, підвищення рівня глюкози крові, збільшення трансаміназ, зменшення кількості лейкоцитів,





підвищення температури тіла, підвищення кількості еозинофілів, зменшення рівня гемоглобіну, збільшення креатинфосфокінази крові.

*Рідко* – зниження температури тіла.

<sup>a</sup>Гіперпролактинемія у деяких випадках може призводити до гінекомастії, розладів менструального циклу, аменореї, галактореї.

<sup>b</sup>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 глabellaрного рефлексу), акатизія (непокої, гіперкінезія та синдром неспокойних ніг), тремор, дискінезія (м'язові посмикування, хореоатетоз, атетоз та міоклонус), дистонія.

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

<sup>c</sup>Під час плацебоконтрольованого дослідження 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.

*Побічні реакції, властиві даному класу лікарських засобів*

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

*Венозна тромбоемболія*

Під час застосування антипсихотичних препаратів відзначалися випадки венозної тромбоемболії, включаючи випадки емболії легеневої артерії та випадки тромбозу глибоких вен (частота невідома).

*Збільшення маси тіла*

Порівняння кількості пацієнтів, які застосовували Риспетрил, та пацієнтів, які застосовували плацебо та мали збільшення маси тіла на 7 % у плацебоконтрольованих дослідженнях тривалістю від 6 до 8 тижнів, показали статистично значущу різницю у частоті випадків збільшення маси тіла у групі пацієнтів, які приймали Риспетрил (18 %) порівняно з такою у пацієнтів, які застосовували плацебо (9 %). У ході 3-тижневих плацебоконтрольованих досліджень у дорослих пацієнтів з гострою манією частота збільшення маси тіла на  $\geq 7$  % була співставною з такою у групі, що приймала Риспетрил (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 довготривалих досліджень маса тіла пацієнтів збільшувалась у середньому на 7,3 кг після 12 місяців лікування. Очікуване збільшення маси тіла для дітей з нормальною масою тіла у віці 5-12 років – від 3 до 5 кг на рік. Починаючи з 12 років збільшення маси тіла для дівчат залишається від 3 до 5 кг на рік, тоді як хлопці набирають у середньому 5 кг на рік.

Додаткова інформація щодо особливих категорій пацієнтів

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

*Пацієнти літнього віку з деменцією*

Транзиторна ішемічна атака та цереброваскулярні розлади повідомлялося протягом клінічних досліджень з частотою 1,4 % та 1,1 % відповідно у пацієнтів літнього віку з деменцією. Окрім цього, про такі побічні реакції повідомлялося з частотою  $\geq 5$  % у пацієнтів літнього віку з деменцією та з щонайменше з удвічі вищою



частотою, ніж у інших категорій дорослих пацієнтів: інфекції сечовивідних шляхів, периферичний набряк, летаргія та кашель.

#### *Діти*

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  $\geq 5\%$  та зі щонайменше удвічі вищою частотою, ніж у дорослих пацієнтів: сонливість/седація, втома, головний біль, підвищення апетиту, блювання, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, абдомінальний біль, запаморочення, кашель, пірексія, тремор, діарея та енурез.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

По 30 мл у флаконі, по 1 флакону в комплекті з дозатором у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармасайнс Інк./

Pharmascience Inc.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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

6111 Royalmount Avenue 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.

**Дата останнього перегляду.**

29.03.2017





**Certificate of Analysis / Сертифікат якості No 202404000854-692063**

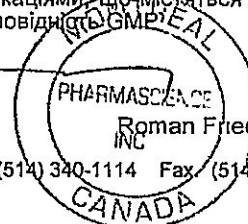
| Product /<br>Продукт.                                                                                                                                                                                                                   | RISPETRIL (pms-Risperidone, DIN / NPN: 02279266), 1 mg/ml oral solution 30 ml in vial, 1 vial complete with pipette in carton box / РИСПЕТРИЛ, (пмс-Рисперидон, DIN / NPN: 02279266) розчин оральний, 1 мг/мл по 30 мл у флаконі, по 1 флакону в комплекті з дозатором у картонній коробці |                                                               |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Registration Certificate / Реєстраційне Посвідчення №                                                                                                                                                                                   | UA/3656/02/01 of / від 29.03.2017;                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                               |                                             |
| Valid till / термін дії                                                                                                                                                                                                                 | till: unlimited registration / до: безстрокова реєстрація                                                                                                                                                                                                                                  |                                                               |                                             |
| Batch number / Серія №                                                                                                                                                                                                                  | 692063                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                               |                                             |
| Quantity in a batch / Кількість продукції в серії                                                                                                                                                                                       | 12 217 packages / упаковок                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                               |                                             |
| Manufacturing date / Дата виробництва                                                                                                                                                                                                   | 06.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                               |                                             |
| Expiry date / Термін придатності                                                                                                                                                                                                        | 06.2026                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                               |                                             |
| Name, location address, license number (GMP) of the production site and quality control / Назва, адреса місцезнаходження, номер ліцензії (GMP) виробничої дільниці і контролю якості:                                                   | Pharmascience Inc., 6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada / Фармасайнс Інк, 6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада. License / Ліцензія No100241-A                                                                                             |                                                               |                                             |
| Testing standard / Стандарт тестування                                                                                                                                                                                                  | USP, EP, in House / Фармакопея США, ЄФ, методики виробника                                                                                                                                                                                                                                 |                                                               |                                             |
| Test / Тест                                                                                                                                                                                                                             | Specification / Специфікація                                                                                                                                                                                                                                                               | Result / Результат                                            | Method / Метод                              |
| Description / Опис                                                                                                                                                                                                                      | Clear and odourless liquid / Прозора рідина без запаху                                                                                                                                                                                                                                     | Conforms / Відповідає                                         | Organoleptic method / Органолептичний метод |
| Identification of risperidone and benzoic acid / Ідентифікація рисперидону та бензойної кислоти                                                                                                                                         | RT conforms to that in standard preparation / Час утримування відповідає такому для стандарту.                                                                                                                                                                                             | Conforms / Відповідає                                         | USP / Фармакопея США <621> PMSLC-572        |
| Assay of Risperidone / Кількісний вміст рисперидону                                                                                                                                                                                     | 0,95-1,05 mg/ml / мг/мл (95-105% of labeled amount / від кількості, вказаної на упаковці)                                                                                                                                                                                                  | 1 00 mg/ml / мг/мл                                            | USP / Фармакопея США <621>, PMSLC-572       |
| Assay of Benzoic Acid / Кількісний вміст протимікробного агента: Бензойна кислота                                                                                                                                                       | 1,6-2,4 mg/ml / мг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2,00 mg/ml / мг/мл                                            | USP / Фармакопея, США <621>, PMSLC-572      |
| pH                                                                                                                                                                                                                                      | 2,3-3,5                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2.9                                                           | USP / Фармакопея США <791>                  |
| Microbial limit tests / Мікробіологічна чистота<br>Total viable aerobic microbial count / Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів<br>Total yeasts and molds count / Загальна кількість дріжджів та плісняви<br>E. coli | NMT / Не більше 10 <sup>2</sup> CFU / КУО in/v 1 ml / мл<br>NMT / Не більше 10 <sup>1</sup> CFU / КУО in/v 1 ml / мл<br>Absence / Відсутність in / в 1 ml /мл                                                                                                                              | <10 CFU/ml/ КУО/мл<br><10 CFU/ml/ КУО/мл<br>Absence/ Відсутні | USP / Фармакопея США <61>, <62>             |
| Deliverable volume / Об'єм розчину                                                                                                                                                                                                      | Meets the requirements / Задовольняє вимоги                                                                                                                                                                                                                                                | Conforms / Відповідає                                         | USP / Фармакопея США <698>                  |
| Antimicrobial preservative effectiveness / Протибактеріальна ефективність консервантів                                                                                                                                                  | Meets the requirements / Задовольняє вимоги                                                                                                                                                                                                                                                | Conforms / Відповідає                                         | USP / Фармакопея США <51>                   |

**Conclusion:** RISPETRIL (pms-Risperidone), 1 mg/ml oral solution 30 ml in vial, 1 vial complete with pipette in carton box fully compliant to the In House standards, and the requirements of the US Pharmacopoeia and the European Pharmacopoeia / **Висновок:** РИСПЕТРИЛ (пмс-Рисперидон), розчин оральний, 1 мг/мл по 30 мл у флаконі, по 1 флакону в комплекті з дозатором в картонній коробці відповідає специфікації виробника, вимогам Фармакопеї США та Європейської фармакопеї.

**Certification Statement:** I hereby certify that the above information is true and correct. This series of products was produced (including packaging / labeling) and quality control was carried out in full compliance with GMP requirements, established by the local regulatory authority, as well as in accordance with the specifications contained in the registration dossier. Production, packaging and analysis protocols have been revised and GMP compliance established /

Заява про сертифікацію, цим я підтверджую, що наведена вище інформація є достовірною і точною. Ця серія продукції була вироблена (включаючи упаковку/маркування) і проведений контроль її якості в повній відповідності до вимог GMP, що встановлені місцевим регуляторним органом, а також у відповідності зі специфікаціями, що містяться в реєстраційному доосьє. Протоколи виробництва, упаковки та аналізів були переглянуті і встановлено відповідність GMP.

Authorized supervisor of the Quality Control Department  
Уповноважена особа відділу Контролю якості



15.08.2024

6111 Royalmount Avenue Montreal (Quebec) H4P 2T4 Tel.: (514) 340-1114 Fax: (514) 342-7764

Bx an n 2384  
07.03.25



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА  
НАРКОТИКАМИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

пров. Світличної Надії, 3, м.Київ, 02099, тел/факс: (044) 576-40-41  
E-mail: dls.ko@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37078774

**ВИСНОВОК**  
**про якість ввезеного в Україну лікарського засобу**

27.12.2024

№ 67774/24/10

**РИСПЕТРИЛ/RISPETRIЛ**

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)

**розчин оральний, 1 мг/мл по 30 мл у флаконі, по 1 флакону в комплекті з дозатором у картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/3656/02/01 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № 692063

Кількість ввезеного лікарського засобу 4992

Виробник

Фармасайнс Інк./Pharmascience Inc., Канада/Canada

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

Підприємство "Фармасайнс Україна Інк", ідент. код: 22900900

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від 26.12.2024 № 4075/1.

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з **дотриманням** вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

Заступник начальника служби  
(посадова особа органу державного контролю)



(підпис)

Ольга ЄРЬОМЕНКО

(ініціали та прізвище)