МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения РИЛЕПТИД®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001392 – 110615
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: _____
Торговое название: Рилептид®
МНН: рисперидон
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой
Состав: В каждой таблетке содержится 1 мг, 2 мг, 3 мг или 4 мг действующего вещества – рисперидона. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 76,0 мг, крахмал кукурузный 27,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 14,0 мг, магния стеарат 1,9 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,7 мг, натрия лаурилсульфат 0,4 мг.
Оболочка таблеток по 1 мг, 2 мг, 3 мг и 4 мг содержит: Опадрай-Y-1-7000 белый/Опадрай 03В220015 желтый/Опадрай 03В21372 зеленый/Опадрай 03В21368 зеленый 5/5/5/5 мг (гипромеллоза 3,125/3,125/3,125/3,125 мг, титана диоксид 1,5625/1,54785/1,5332/1,416 мг, макрогол 400 0,3125/0,3125/0,3125/0,3125 мг, красителя хинолинового желтого алюминиевый лак [Е104] 0/0,01465/0,0138/0,0691 мг, индигокармина алюминиевый лак [Е132] 0/0/0,0155/0,0774 мг).
Описание:
Таблетки 1 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е 751» на одной стороне и с риской – на другой. Без или почти без запаха.
Таблетки 2 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «Е 752» на одной стороне и с риской – на другой. Без или почти без запаха.
Таблетки 3 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с гравировкой «Е 753» на одной стороне и с риской – на другой. Без или почти без запаха.
Таблетки 4 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, с гравировкой «Е 754» на одной стороне и с риской – на другой. Без или почти без запаха.
С помощью риски таблетки можно разделить на две равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик)
Код АТХ: N05AX08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия
Рисперидон – это селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5-НТ2 и дофаминергическим D2-рецепторам. Рисперидон связывается также с α1-адренергическими рецепторами и, несколько слабее, с Н1-гистаминергическими и α2-адренергическими рецепторами. Рисперидон не обладает сродством к холинергическим рецепторам. Рисперидон уменьшает продуктивную симптоматику шизофрении, вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики. Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину, вероятно, уменьшает склонность к экстрапирамидным побочным действиям и расширяет терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на то, что рисперидон является сильным D_2-антагонистом, с чем связано его влияние на позитивные симптомы шизофрении, он, по сравнению с классическими нейролептиками, в меньшей степени вызывает торможение двигательной активности и склонность к каталепсии. Сбалансированный антагонизм к центральным серотониновым и дофаминовым рецепторам может снижать тенденцию к экстрапирамидным побочным эффектам и включить негативные и аффективные симптомы шизофрении в спектр терапевтической активности.

Фармакокинетика

Всасывание

Рисперидон после перорального приема полностью абсорбируется, достигая максимальных концентраций в плазме через 1-2 часа. Абсолютная биодоступность рисперидона после приема внутрь составляет 70 %. Относительная биодоступность после приема внутрь рисперидона в форме таблеток составляет 94 %. Пища не оказывает влияния на абсорбцию препарата, поэтому рисперидон можно назначать независимо от приема пищи. Равновесная концентрация рисперидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня.

Распределение

Рисперидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и альфа1-кислым гликопротеином. Рисперидон на 90% связывается белками плазмы, 9-гидроксирисперидон – на 77%. Равновесная концентрация 9-гидроксирисперидона достигается в течение 4-5 дней.

Биотрансформация и выведение

Рисперидон метаболизируется изоферментом CYP 2D6 до 9-гидроксирисперидона, который обладает аналогичным рисперидону фармакологическим действием. Рисперидон и 9-гидроксирисперидон составляют активную антипсихотическую фракцию. Изофермент CYP 2D6 подвержен генетическому полиморфизму. У пациентов с интенсивным метаболизмом по изоферменту CYP 2D6 рисперидон быстро превращается в 9-гидроксирисперидон, в то время как у пациентов со слабым метаболизмом данная трансформация происходит гораздо медленнее. Хотя пациенты с интенсивным метаболизмом имеют более низкую концентрацию рисперидона и более высокую концентрацию 9-гидроксирисперидона, чем пациенты со слабым метаболизмом, суммарная фармакокинетика рисперидона и 9-гидроксирисперидона (активная антипсихотическая фракция) после приема одной или нескольких доз схожа у пациентов с интенсивным и со слабым метаболизмом CYP 2D6.

Другим путем метаболизма рисперидона является N-дезалкилирование. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что рисперидон в клинически значимых концентрациях, в целом, не ингибирует метаболизм лекарственных препаратов, подвергающихся биотрансформации изоферментами системы P450, включая CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Через неделю после начала приема препарата 70% дозы выводится с мочой, 14% – с калом. В моче рисперидон совместно с 9-гидроксирисперидоном составляют 35-45% дозы. Остальное количество составляют неактивные метаболиты. После перорального приема у больных с психозом рисперидон выводится из организма с периодом полувыведения (T1/2) около 3 часов. T1/2 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 часа.

Линейность

Концентрация рисперидона в плазме прямо пропорциональна принимаемой дозе в терапевтическом диапазоне доз.

Пожилые пациенты и пациенты с печеночной и почечной недостаточностью

После однократного приема рисперидона у пожилых пациентов концентрации активной антипсихотической фракции в плазме были в среднем на 43 % больше, период полувыведения длился на 38 % дольше, а клиренс уменьшался на 30 %. У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось повышение плазменной концентрации и понижение клиренса активной антипсихотической фракции в среднем на 60 %. У пациентов

с печеночной недостаточностью концентрации рисперидона в плазме не изменялись, однако средняя концентрация свободной фракции рисперидона увеличивалась на 35 %.

Дети

Фармакокинетика рисперидона, 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции у детей сопоставима с таковой у взрослых пациентов.

Влияние пола, расы и курения

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил очевидного влияния пола, расы или курения на фармакокинетику рисперидона и активной фармакокинетической фракции.

Показания

- лечение шизофрении у взрослых и детей от 13 лет;
- лечение маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, средней и тяжелой степени у взрослых и детей от 10 лет;
- краткосрочное (до 6 недель) симптоматическое лечение непрекращающейся агрессии в структуре расстройства поведения у детей от 5 лет с умственной отсталостью, диагностированной в соответствии с DSM-IV, при которой в силу тяжести агрессии или иного деструктивного поведения требуется медикаментозное лечение. Фармакотерапия должна быть частью более широкой программы лечения, в том числе психологических и образовательных мероприятий. Рисперидон должен назначаться специалистом в области детской неврологии и детской психиатрии или врачом, хорошо знакомым с лечением расстройств поведения у детей и подростков.

Противопоказания

- индивидуальная гиперчувствительность к активному веществу (рисперидону) или любому другому вспомогательному веществу этого препарата;
- фенилкетонурия.
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

-заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы);
- обезвоживание и гиповолемия;
- нарушения мозгового кровообращения;
- болезнь Паркинсона;
- судороги (в том числе в анамнезе);
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- злоупотребление лекарственными средствами или лекарственная зависимость;
- состояния, предрасполагающие к развитию тахикардии типа «пируэт» (брадикардия, нарушение электролитного баланса, сопутствующий прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT);
- опухоль мозга, кишечная непроходимость, случаи острой передозировки лекарств, синдром Рейе (противорвотный эффект рисперидона может маскировать симптомы этих состояний);
- факторы риска развития тромбоэмболии венозных сосудов;
- болезнь диффузных телец Леви;
- гипергликемия;
- применение в сочетании с фуросемидом;
- беременность

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Полноценных исследований по применению рисперидона у беременных женщин не проводилось. По данным наблюдений в постмаркетинговом периоде, при применении

рисперидона во время последнего триместра беременности, у новорожденного возникли обратимые экстрапирамидные симптомы, поэтому новорожденные, чьи матери принимали рисперидон в третьем триместре беременности, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. В исследованиях на животных рисперидон не обладал тератогенным действием, однако, наблюдались другие виды токсического действия на репродуктивную систему. Потенциальный риск для людей неизвестен. Рилептид® можно использовать во время беременности, только если ожидаемая польза применения препарата для беременной женщины перевешивает потенциальный риск для плода. При необходимости прекращения приема препарата во время беременности, следует проводить отмену препарата постепенно.

Период грудного вскармливания

В исследованиях у животных рисперидон и 9-гидроксирисперидон проникали в грудное молоко. Было также продемонстрировано, что рисперидон и 9-гидроксирисперидон в небольших количествах проникают в грудное молоко у людей. Данных по побочным действиям у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют. Поэтому вопрос о грудном вскармливания должен решаться с учетом возможного риска для ребенка.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Шизофрения

Взрослые

Рилептид® может назначаться один или два раза в сутки.

Начальная доза препарата Рилептид® – 2 мг в сутки. На второй день дозу можно увеличить до 4 мг в сутки. С этого момента дозу можно либо сохранить на прежнем уровне, либо индивидуально скорректировать при необходимости. Обычно оптимальной дозой является 4-6 мг в сутки. В ряде случаев может быть оправдано более медленное повышение дозы и более низкая начальная и поддерживающая дозы.

Дозы выше 10 мг в сутки не показали более высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами и могут вызвать появление экстрапирамидных симптомов. В связи с тем, что безопасность доз выше 16 мг в сутки не изучалась, дозы выше этого уровня применять не рекомендуется.

Пожилые пациенты

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием дважды в сутки. Дозировку можно индивидуально увеличивать на 0,5 мг дважды в сутки до 1-2 мг дважды в сутки.

Дети от 13 лет до 17 лет

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием один раз в сутки утром или вечером. При необходимости дозировку можно увеличить не менее чем через 24 часа на 0,5 – 1 мг в день до рекомендуемой дозы 3 мг в сутки при хорошей переносимости. Несмотря на эффективность, продемонстрированную при лечении шизофрении у подростков дозами 1-6 мг в сутки, не наблюдалось дополнительной эффективности при дозах выше 3 мг в сутки, а более высокие дозы вызывали больше побочных эффектов. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

Пациентам, у которых наблюдается устойчивая сонливость, рекомендуется принимать половину суточной дозы 2 раза в сутки.

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Взрослые

Рекомендованная начальная доза препарата – 2 мг в день за один прием. При необходимости эта доза может быть повышена не менее чем через 24 часа на 1 мг в день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 1-6 мг в сутки. Применение доз выше 6 мг в сутки у пациентов с маниакальными эпизодами не изучалось.

Как и для любой другой симптоматической терапии, целесообразность продолжения лечения препаратом Рилептид® должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

Пожилые пациенты

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием дважды в сутки. Дозировку можно индивидуально увеличивать на 0,5 мг дважды в сутки до 1-2 мг дважды в сутки. Необходимо соблюдать осторожность в связи с ограниченным опытом применения препарата у пожилых пациентов.

Дети от 10 лет

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием один раз в сутки утром или вечером. При необходимости дозировку можно увеличить не менее чем через 24 часа на 0,5 – 1 мг в день до рекомендуемой дозы 1-2,5 мг в сутки при хорошей переносимости. Несмотря на эффективность, продемонстрированную при лечении маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством у детей дозами 0,5-6 мг в сутки, не наблюдалось дополнительной эффективности при дозах выше 2,5 мг в сутки, а более высокие дозы вызывали больше побочных эффектов. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

Пациентам, у которых наблюдается устойчивая сонливость, рекомендуется принимать половину суточной дозы 2 раза в сутки.

Непрекращающаяся агрессия в структуре расстройства поведения

Дети от 5 до 18 лет

Пациенты с массой тела 50 кг и более – рекомендованная начальная доза препарата – 0,5 мг один раз в день. При необходимости эта доза может быть повышена на 0,5 мг в день, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является доза 1 мг в день. Однако для некоторых пациентов предпочтительней прием по 0,5 мг в день, тогда как некоторым требуется увеличение дозы до 1,5 мг в день.

Пациенты с массой тела менее 50 кг – рекомендованная начальная доза препарата – 0,25 мг один раз в день. При необходимости эта доза может быть повышена на 0,25 мг в день, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является доза 0,5 мг в день. Однако для некоторых пациентов предпочтительней прием по 0,25 мг в день, тогда как некоторым требуется увеличение дозы до 0,75 мг в день.

Как и для любой другой симптоматической терапии, целесообразность продолжения лечения препаратом Рилептид® должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

Применение у детей младше 5 лет не рекомендуется ввиду отсутствия данных.

Особые группы пациентов

Пациенты с заболеваниями печени и почек.

У пациентов с заболеваниями почек снижена способность выведения активной антипсихотической фракции по сравнению с другими пациентами. У пациентов с заболеваниями печени наблюдается повышенная концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови.

Начальная и поддерживающая доза в соответствии с показаниями должна быть уменьшена в 2 раза, увеличение дозы у пациентов с заболеваниями печени и почек должно проводиться медленнее.

Рилептид® следует назначать с осторожностью у данной категории больных.

Способ применения

Внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

Прекращение приема препарата рекомендуется проводить постепенно. Острые симптомы «отмены», включая тошноту, рвоту, потливость и бессонницу, наблюдались очень редко после резкого прекращения приема высоких доз антипсихотических препаратов.

Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами.

В начале лечения препаратом Рилептид® рекомендуется постепенно отменять предшествующую терапию, если это клинически оправдано. При этом если пациенты переводятся с терапии депо-формами антипсихотических препаратов, то терапию препаратом Рилептид® рекомендуется начинать вместо следующей запланированной

инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии противопаркинсоническими препаратами.

Побочное действие

Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами (частота возникновения ≥ 10 %) являлись: паркинсонизм, седация/сонливость, головная боль и бессонница.

К дозозависимыми побочными реакциями являлись паркинсонизм и акатизия.

Побочные эффекты препарата Рилептид® в терапевтических дозах приведены с распределением по частотам и системам органов.

Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые (≥1/10 случаев), частые (≥1/100 и <1/10 случаев), нечастые (≥1/1000 и <1/100 случаев), редкие (≥1/10000 и <1/1000 случаев), очень редкие (<1/10000 случаев) и с неизвестной частотой (невозможно оценить частоту из доступных данных).

В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их важности.

Инфекционные заболевания:
часто – пневмония, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции уха, грипп
нечасто – инфекции дыхательных путей, цистит, инфекции глаз, тонзиллит, онихомикоз, воспаление подкожной жировой клетчатки, локализованные инфекции, вирусные инфекции, средний отит, акродерматит
редко – инфекции

Со стороны крови и лимфатической системы:
нечасто – нейтропения, уменьшение количества белых кровяных телец, анемия, тромбоцитопения, понижение гематокрита, повышение количества эозинофилов
редко – агранулоцитоз

Со стороны иммунной системы:
нечасто – гиперчувствительность
редко – анафилактическая реакция

Со стороны эндокринной системы:
часто – гиперпролактинемия[1]
редко – недостаточность антидиуретического гормона, наличие глюкозы в моче

Со стороны обмена веществ и питания:
часто – увеличение массы тела, повышение аппетита, снижение аппетита
нечасто – сахарный диабет[2], гипергликемия, полидипсия, уменьшение массы тела, анорексия, повышение уровня холестерина в крови
редко – водная интоксикация[3], гипогликемия, гиперинсулинемия[3], повышение уровня триглицеридов в плазме крови
очень редко – диабетический кетоацидоз

Психические нарушения:
очень часто – бессонница[4]
часто – нарушения сна, возбуждение, депрессия, тревожность
нечасто – мании, спутанность сознания, снижение либидо, нервозность, кошмарные сны;
редко – уплощение аффекта, аноргазмия

Со стороны нервной системы:
очень часто – седация, сонливость, паркинсонизм[4], головная боль
часто – акатизия[4], дистония[4],головокружение, дискинезия[4]; тремор
нечасто – поздняя дискинезия, ишемия мозга, отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, ухудшение сознания, конвульсии[4], обморок, повышенная психомоторная

активность, нарушение равновесия, нарушение координации, ортостатическое головокружение, нарушение внимания, дизартрия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, парестезия
редко – злокачественный нейролептический синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, диабетическая кома, дрожание головы

Со стороны органа зрения:
часто – нечеткость зрительного восприятия;
нечасто – светобоязнь, сухость глаз, усиленное слезотечение, конъюнктивит
редко – глаукома, нарушение движений глаз, непроизвольные вращения глазных яблок, образование корки по краю век, интраоперационный синдром дрожащей радужки[3]

Со стороны органа слуха и равновесия:
нечасто – вертиго, боль в ухе, шум в ушах

Со стороны сердца:
часто – тахикардия
нечасто – фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, удлинение интервала QT на ЭКГ, синусовая брадикардия, изменения на ЭКГ, сердцебиение
редко - синусовая аритмия

Со стороны сосудов:
часто - гипертензия
нечасто – гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы
редко – эмболия легочной артерии, тромбоз вен

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
часто – одышка, боль в области гортани и глотки; кашель, носовое кровотечение, заложенность носа
нечасто – аспирационная пневмония, застой в легких, застой в дыхательных путях, хрипы, свистящее дыхание, дисфония, заболевания дыхательной системы
редко – синдром апноэ во сне, гипервентиляция

Со стороны желудочно-кишечного тракта:
часто – боли в области живота, дискомфорт в животе; рвота, тошнота, запор, диарея, диспепсия, сухость во рту, зубная боль
нечасто – недержание кала, фекалома, гастроэнтерит, дисфагия, скопление газов
редко – панкреатит, непроходимость кишечника, отек языка, хейлит

Со стороны печени и желчевыводящих путей:
нечасто – повышение уровня трансаминаз, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня ферментов печени
редко – желтуха

Со стороны кожи и подкожных тканей:
часто – сыпь, эритема;
нечасто – отек Квинке, зуд, алопеция, гиперкератоз, экзема, сухость кожи, нарушение цвета кожи, акне, себорейный дерматит, заболевания кожи, нарушение кожных покровов
редко – сыпь, вызванная лекарственным средством, перхоть
очень редко - ангионевротический отек

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:
часто – мышечный спазм, боль в костях и мышцах, артралгия, боли в спине;
нечасто – повышение уровня креатинфосфокиназы в плазме крови, неправильная осанка, скованность в суставах, опухание суставов, мышечная слабость, боли в шее
редко – рабдомиолиз

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – недержание мочи
нечасто – поллакиурия, задержка мочевыделения, дизурия

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния:
редко – синдром отмены у новорожденных

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:
нечасто – эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, аменорея, нарушение менструаций[4], гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, болезненность молочных желез, ощущение дискомфорта в молочных железах, выделения из влагалища;
редко – приапизм[3], отсутствие менструации, гиперемия молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из молочных желез

Общие расстройства:
часто – отек[4], пирексия, боли в области грудной клетки, астения, усталость
нечасто – отек лица, озноб, повышение температуры тела, нарушение походки, жажда, дискомфорт в области грудной клетки, плохое самочувствие, дискомфорт
редко – гипотермия, понижение температуры тела, похолодание конечностей, синдром отмены, индурация[3]

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:
часто – падения
нечасто – боль, связанная с медицинскими вмешательствами

[1] – гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, нарушениям менструального цикла, аменорее и галакторее.
[2] – в плацебо-контролирумых исследованиях сахарный диабет наблюдался у 0,18 % пациентов, принимавших рисперидон по сравнению с 0,11 % пациентов в группе плацебо. Общая частота возникновения сахарного диабета по результатам всех клинических испытаний составила 0,43 % всех пациентов, принимавших рисперидон.
[3] – побочные реакции, не наблюдавшиеся по ходу клинических испытаний, но о которых сообщалось в пострегистрационном периоде
[4] - экстрапирамидные расстройства могут проявляться как: паркинсонизм (гиперсаливация, костно-мышечная скованность, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу «зубчатого колеса», брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, напряженность мышц, акинезия, ригидность затылочных мышц, мышечная ригидность, паркинсоническая походка, нарушения глабеллярного рефлекса), акатизия (акатизия, беспокойство, гиперкинезия и синдром «беспокойных» ног), тремор, дискинезия (этот термин включает дискенезию, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз и миоклонус), дистония.

Термин дистония включает саму дистонию, мышечные спазмы, гипертонию, кривошею, непроизвольные мышечные сокращения, мышечную контрактуру, блефароспазм, движения глазного яблока, паралич языка, лицевой спазм, ларингоспазм, миотонию, опистотонус, орофарингеальный спазм, плеврототонус, спазм языка и тризм. Тремор включает тремор и паркинсонический тремор покоя. Следует отметить, что был включен более широкий ряд симптомов, которые не всегда имеют экстрапирамидное происхождение.
Термин бессонница включает: нарушение засыпания и нарушения сна.
Термин конвульсии обозначает большой судорожный припадок (*grand mal*).
Термин нарушение менструации включает: нерегулярные менструации и олигоменорею.
Термин отек включает: генерализованные отеки, периферические отеки, отек, сохраняющий след нажатия пальцем.

Побочные реакции, обусловленные палиперидоном
Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, поэтому следует учитывать профиль побочных реакций этих активных веществ (включая формы препаратов как для приема внутрь, так и для инъекций). Кроме вышеприведенных реакций, следующие

побочные реакции наблюдались при применении палиперидона, но они могут развиться и при применении рисперидона.
Со стороны сердца: синдром ортостатической тахикардии.

Класс-эффекты:
Со стороны сердца: как и при применении других антипсихотических препаратов, очень редкие случаи удлинения интервала QT отмечались в пострегистрационном периоде наблюдения. Другие класс-эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые при применении антипсихотических препаратов, которые удлиняют интервал QT, включают: желудочковую аритмию, желудочковую фибрилляцию, желудочковую тахикардию, внезапную смерть, остановку сердца и желудочковую тахикардию типа пируэт.

Венозная тромбоэмболия
Случаи венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию и случаи тромбоза глубоких вен, наблюдались при использовании антипсихотических препаратов (частота неизвестна).

Увеличение массы тела
В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов с шизофренией, статистически значимое повышение массы тела не менее 7 % через 6-8 недель наблюдалось у 18 % пациентов, принимающих рисперидон, и у 9 % пациентов, принимающих плацебо. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с маниакальными эпизодами число случаев повышения массы тела на 7 % и более после 3-х недель лечения было сравнимо в группе, принимающей рисперидон (2,5 %), и в группе, принимающей плацебо (2,4 %), а в группе активного контроля было немного выше (3,5 %).
У детей с расстройствами поведения в ходе долговременных клинических исследований масса тела увеличивалась в среднем на 7,3 кг после 12 месяцев терапии. Ожидаемое повышение массы тела у детей 5-12 лет с нормальным развитием составляет 3-5 кг в год. С 12-16 лет величина повышения массы тела должна составлять 3-5 кг в год для девочек и около 5 кг в год для мальчиков.

Дополнительная информация об особых популяциях пациентов
Побочные действия, которые отмечались с большей частотой у пожилых пациентов с деменцией и у детей, нежели чем у взрослых пациентов, описаны ниже:
Пожилые пациенты с деменцией
Преходящая ишемическая атака и инсульт наблюдались в ходе клинических исследований с частотой 1,4 % и 1,5 % соответственно у пожилых пациентов с деменцией. Кроме того, следующие побочные действия отмечались у пожилых пациентов с деменцией с частотой ≥ 5 % и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов: инфекции мочевыводящих путей, периферический отек, летаргия и кашель.
Дети
Следующие побочные действия отмечались у детей (от 5 до 17 лет) с частотой ≥ 5 % и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов в ходе клинических исследований: сонливость/седация, усталость, головная боль, повышение аппетита, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, боль в области живота, головокружение, кашель, лихорадка, тремор, диарея, энурез.

Сообщение о нежелательных реакциях, подозреваемых в связи с лечением
Сообщение о подозреваемых в связи с лечением нежелательных реакциях, возникших после регистрации лекарственного препарата, очень важны. Эти меры позволяют осуществлять мониторинг соотношения пользы и рисков лекарственного препарата. Медицинские работники должны сообщать обо всех подозреваемых в связи с лечением нежелательных реакциях через систему фармаконадзора.

Передозировка
Симптомы

В целом, наблюдаемые симптомы передозировки представляли собой уже известные фармакологические эффекты рисперидона в усиленной форме: сонливость, седация, тахикардия, артериальная гипотензия, экстрапирамидные симптомы. Наблюдалось удлинение интервала QT и судороги. Двунаправленная желудочковая тахикардия отмечалась в совместном приеме повышенной дозы рисперидона и пароксетина.
В случае острой передозировки должна быть рассмотрена возможность передозировки от приема нескольких препаратов.
Лечение
Следует добиться и поддерживать свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватного снабжения кислородом и вентиляции. Промывание желудка (после интубации, если больной без сознания) и прием активированного угля вместе со слабительным следует проводить только в том случае, если препарат был принят не более одного часа назад. Следует немедленно начать сердечно-сосудистое мониторирование, включая ЭКГ для выявления возможных аритмий.
Специфичного антидота не существует, должна проводиться соответствующая симптоматическая терапия. Артериальную гипотонию и сосудистый коллапс следует устранять внутривенными инфузиями жидкости и/или симпатомиметическими препаратами. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов следует назначить антихолинергические препараты. Постоянное медицинское наблюдение и мониторирование следует продолжать до исчезновения симптомов интоксикации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Препараты, удлиняющие интервал QT
Как и в случае с прочими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при совместном назначении препарата Рилептид® с препаратами, удлиняющими интервал QT, например, с антиаритмическими средствами Ia класса (хинидин, дизопирамид, прокаинамид и др.), III класса (амиодарон, соталол и др.), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин и др.), тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин и др.), некоторыми антигистаминными препаратами, прочими антипсихотическими средствами, некоторыми противомалярийными препаратами (хинин, мефлохин и др.), препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагниемия), брадикардию или ингибируют метаболизм рисперидона в печени. Данный перечень не является исчерпывающим.

Совместное применение с фуросемидом
У пожилых пациентов с деменцией наблюдалась повышенная смертность при одновременном приеме фуросемида и рисперидона перорально (7,3%, средний возраст 89 лет, диапазон 75-97 лет) по сравнению с группой, принимавшей только рисперидон (3,1%, средний возраст 84 года, диапазон 70-96 лет) и группой, принимавшей только фуросемид (4,1%, средний возраст 80 лет, диапазон 67-90 лет). Повышение смертности пациентов, принимающих рисперидон совместно с фуросемидом, наблюдалось в ходе 2-х из 4-х клинических исследований. Совместное применение рисперидона с другими диуретиками (в основном с тиазидными диуретиками в малых дозах) не сопровождалось повышением смертности.

Влияние приема препарата Рилептид® на другие лекарственные средства
Рилептид® следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами и веществами центрального действия, особенно с алкоголем, опиатами, антигистаминными препаратами и бензодиазепинами из-за повышенного риска седации.
Рилептид® может снижать эффективность леводопы и других агонистов дофамина. В случае если необходим прием данной комбинации, особенно на терминальной стадии болезни Паркинсона, следует назначать наименьшую эффективную дозу каждого из препаратов.
При применении рисперидона совместно с антигипертензивными препаратами в пострегистрационном периоде наблюдалась клинически значимая гипотензия.

Рисперидон не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику лития, вальпроата, дигоксина или топирамата.

Влияние приема других лекарственных препаратов на препарат Рилептид®

При использовании карбамазепина отмечалось снижение концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. Аналогичные эффекты могут наблюдаться при использовании других индукторов микросомальных ферментов печени и Р-гликопротеина (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал). При назначении и после отмены карбамазепина или других индукторов микросомальных ферментов печени и Р-гликопротеина следует скорректировать дозу препарата Рилептид®.

Ингибиторы микросомальных ферментов печени

Флуоксетин и пароксетин, являющиеся ингибиторами изофермента CYP 2D6, увеличивают концентрацию рисперидона в плазме, но в меньшей степени концентрацию активной антипсихотической фракции. Предполагается, что другие ингибиторы изофермента CYP 2D6 (например, хинидин) влияют на концентрацию рисперидона таким же образом. При назначении и после отмены флуоксетина или пароксетина следует скорректировать дозу препарата Рилептид®.

Верапамил, являющийся ингибитором изофермента CYP 3A4 и Р-гликопротеина, увеличивает концентрацию рисперидона в плазме.

Эритромицин, ингибитор изофермента CYP 3A4, не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Галантамин и донепезил не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику рисперидона и его активных антипсихотических фракций.

Фенотиазины, трициклические антидепрессанты и некоторые β-адреноблокаторы могут повышать концентрации рисперидона в плазме, однако это не влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции. Циметидин и ранитидин увеличивают биодоступность рисперидона, но в минимальной степени влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции.

Совместное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) и препарата Рилептид® у детей не изменяет фармакокинетические параметры и эффективность рисперидона.

Не рекомендуется применять рисперидон совместно с палиперидоном ввиду того, что палиперидон является активным метаболитом рисперидона, и применение такой комбинации может привести к увеличению концентрации активной антипсихотической фракции.

Особые указания

Применение у пожилых пациентов с деменцией.

Повышенная смертность у пожилых пациентов с деменцией

У пожилых пациентов с деменцией при лечении атипичными антипсихотическими средствами наблюдается повышенная смертность по сравнению с плацебо в исследованиях атипичных антипсихотических средств, включая рисперидон. При применении рисперидона для данной популяции частота смертельных случаев составила 4,0% для пациентов, принимающих рисперидон, по сравнению с 3,1% для плацебо. Средний возраст умерших пациентов составляет 86 лет (диапазон 67-100 лет). Данные, собранные в результате двух обширных наблюдательных исследований, показывают, что пожилые пациенты с деменцией, проходящие лечение типичными антипсихотическими препаратами, также имеют немного повышенный риск смерти по сравнению с пациентами, не проходящими лечение. В настоящий момент собрано недостаточно данных для точной оценки данного риска. Неизвестна и причина повышения данного риска. Также не определена степень, в которой повышение смертности может быть применимо к антипсихотическим препаратам, а не к особенностям данной группы пациентов.

Совместное применение с фуросемидом

В плацебо-контролированных исследованиях рисперидона у пожилых пациентов с деменцией наблюдалась повышенная смертность при одновременном приеме фуросемида и рисперидона перорально (7,3%, средний возраст 89 лет, диапазон 75-97 лет) по сравнению с группой, принимавшей только рисперидон (3,1%, средний возраст 84 года, диапазон 70-96 лет) и группой, принимавшей только фуросемид (4,1%, средний возраст 80 лет, диапазон 67-90 лет). Повышение смертности пациентов, принимающих рисперидон совместно с фуросемидом, наблюдалось в ходе 2-х из 4-х клинических исследований. Совместное применение рисперидона с другими диуретиками (в основном с тиазидными диуретиками в малых дозах) не сопровождалось повышением смертности.

Не установлено патофизиологических механизмов, объясняющих данное наблюдение. Тем не менее, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата в таких случаях. Перед назначением необходимо тщательно оценивать соотношение риск/польза. Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики вместе с рисперидоном. Независимо от лечения, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пожилых пациентов с деменцией.

Побочные эффекты, связанные с нарушением мозгового кровообращения

У пожилых пациентов с деменцией наблюдалось увеличение побочных эффектов со стороны цереброваскулярной системы (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения), в том числе смертельные случаи у пациентов (средний возраст 85 лет, диапазон 73-97 лет) при применении рисперидона по сравнению с плацебо.

В рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимающих некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных побочных эффектов примерно в 3 раза. Объединенные данные 6-ти плацебо-контролируемых исследований, включавших в основном пожилых пациентов с деменцией (возраст более 65 лет) демонстрируют, что цереброваскулярные побочные эффекты (серьезные и несерьезные) возникали у 3,3 % (33/1009) пациентов, принимавших рисперидон, и у 1,2 % (8/712) пациентов, принимавших плацебо. Соотношение рисков составляло 2,96 (1,34, 7,50) при доверительном интервале 95 %. Механизм повышения риска неизвестен. Увеличение риска не исключается и для других антипсихотических препаратов, а также для других популяций пациентов. Рилептид® должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска возникновения инсульта.

Риск возникновения цереброваскулярных побочных эффектов гораздо выше у пациентов со смешанной или сосудистой деменцией, по сравнению с пациентами с Альцгеймеровской деменцией.

Ортостатическая гипотензия.

Рисперидон обладает альфа-блокирующей активностью, и поэтому может вызывать у некоторых пациентов ортостатическую гипотензию, особенно в период начального подбора дозы. Клинически значимая гипотензия наблюдалось в постмаркетинговом периоде при совместном применении с антигипертензивными препаратами. Рилептид® необходимо применять с осторожностью у пациентов с известными кардиоваскулярными заболеваниями (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярное заболевание). Также необходима соответствующая коррекция дозы. Рекомендуется оценить возможность снижения дозы в случае возникновения гипотензии.

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

Случаи лейкопении. нейтропении и агранулоцитоза наблюдались на фоне применения антипсихотических препаратов, в том числе и рисперидона. В пострегистрационном периоде поступали очень редкие сообщения о развитии агранулоцитоза (< 1/10,000 пациентов). Пациентов с клинически значимым понижением количества белых кровяных клеток в

анамнезе или лейкопенией/нейтропенией, вызванной лекарственными средствами, следует тщательно мониторировать в течение первых месяцев лечения, а при первых признаках понижения количества белых кровяных клеток - за отсутствием других причин - подумать о возможности отмены рисперидона. У пациентов с клинически значимой нейтропенией следует тщательно контролировать температуру тела и признаки развития инфекций. При появлении таких признаков должно немедленно назначаться соответствующее лечение. У пациентов с тяжелой нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов < 1 x 10^9/л) следует отменить рисперидон и контролировать количество белых кровяных клеток до полного выздоровления.

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные расстройства.

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая Рилептид®.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Антипсихотические препараты, включая рисперидон, могут вызывать злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который характеризуется гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, а также повышением в сыворотке концентраций креатинфосфокиназы. У пациентов с ЗНС могут возникать также миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая Рилептид®.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Назначение антипсихотических препаратов, включая Рилептид®, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, т.к. у обеих групп пациентов повышен риск развития нейролептического злокачественного синдрома и увеличена чувствительность к антипсихотическим препаратам (включая притупление болевой чувствительности, спутанность сознания, постуральную нестабильность с частыми падениями и экстрапирамидные симптомы). При приеме рисперидона возможно ухудшение течения болезни Паркинсона.

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении препаратом Рилептид® наблюдались гипергликемия, сахарный диабет и обострение уже имеющегося сахарного диабета. Вероятно, что предшествующее лечению увеличение массы тела также является предрасполагающим к этому фактором. Очень редко может наблюдаться кетоацидоз и редко – диабетическая кома. У всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом должно проводиться регулярное наблюдение на предмет ухудшения контроля уровня глюкозы.

Увеличение массы тела

При лечении препаратом Рилептид® наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить контроль массы тела пациентов.

Гиперпролактинемия

На основании результатов исследований на культурах тканей сделано предположение, что рост опухолевых клеток груди может стимулироваться пролактином. Несмотря на то, что в клинических и эпидемиологических исследованиях не выявлено четкой связи гиперпролактинемии с приемом антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона пациентам с отягощенным анамнезом. Препарат

Рилептид® должен применяться с осторожностью у пациентов с существующей гиперпролактинемией и у пациентов с возможными пролактин-зависимыми опухолями.

Удлинение интервала QT.
Удлинение интервала QT очень редко наблюдалось в пострегистрационном периоде наблюдения. Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Рилептид® пациентам с известными кардиоваскулярными заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия), так как это может увеличить риск аритмогенного эффекта; и при совместном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Судороги
Рилептид® должен применяться с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или с другими медицинскими состояниями, при которых может снижаться судорожный порог.

Приапизм
Приапизм может возникать при приеме рисперидона из-за альфа-адреноблокирующих эффектов.

Венозная тромбоэмболия
При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоэмболии, все возможные факторы риска должны выявляться до начала и во время лечения препаратом Рилептид®, и должны быть приняты предупреждающие меры.

Синдром отмены
В очень редких случаях сообщалось о развитии острого синдрома отмены, сопровождающегося тошнотой, рвотой, повышенной потливостью и бессонницей, при внезапной отмене высоких доз антипсихотических препаратов. При этом возможно возобновление психотических симптомов и появление непроизвольных движений (акатизии, дистонии и дискинезии).

Интраоперационный синдром дрожащей радужки
У некоторых принимающих или ранее принимавших адренергические альфа-антагонисты, в том числе и рисперидон, пациентов во время оперативных вмешательств по поводу катаракты развивался интраоперационный синдром дрожащей радужки (*Floppy Iris* - IFIS) Этот синдром может повышать риск развития офтальмологических пери- и постоперационных осложнений.
При подготовке больного к операции по поводу катаракты, хирург и офтальмолог должны быть информированы о том, получает ли или ранее получал ли пациент альфа1а адренергические антагонисты. Преимущества отмены альфа1а адренергических антагонистов не доказаны, при этом необходимо взвесить возможный риск, связанный с отменой антипсихотического препарата.

Противорвотный эффект
Рисперидон имеет противорвотное действие у животных, а в некоторых случаях и у человека. Поэтому он может маскировать симптомы передозировки некоторых лекарственных средств, а также симптомы таких состояний, как непроходимость кишечника, синдром Рейе, опухоль мозга.
Применение антипсихотических препаратов может вызвать дисфагию и нарушения моторики пищевода. Аспирационная пневмония - частая причина смерти больных с деменцией Альцгеймера. Рисперидон и другие антипсихотические средства следует применять с осторожностью у больных, имеющих повышенный риск аспирационной пневмонии.

Регуляция температуры тела

Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект как нарушение способности организма регулировать температуру. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Рилептид® пациентам с состояниями, которые могут способствовать повышению внутренней температуры тела, к которым относятся интенсивная физическая нагрузка, обезвоживание организма, воздействие высоких внешних температур или одновременное использование препаратов с антихолинергической активностью.

Нарушение функции почек и печени

У пациентов с нарушением функции почек понижается способность выведения активной фракции антипсихотических препаратов, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. При нарушении функции печени в плазме повышается концентрация свободной фракции рисперидона.

Дети и подростки.

Перед назначением препарата Рилептид® детям или подросткам с умственной отсталостью необходимо провести тщательную оценку их состояния на предмет наличия физических или социальных причин агрессивного поведения, таких как боль или неадекватные требования социальной среды.

Седативный эффект рисперидона должен тщательно отслеживаться в данной популяции из-за возможного влияния на способность к обучению. Изменение времени приема рисперидона может улучшить контроль влияния седации на внимание подростков и детей.

Применение рисперидона было связано со средним увеличением массы тела и индекса массы тела. Изменения роста в ходе долговременных исследований находились в рамках ожидаемых возрастных норм. Влияние долговременного приема рисперидона на половое развитие и рост полностью не изучено.

В связи с возможным влиянием продолжительной гиперпролактинемии на рост и половое развитие у детей и подростков, должна проводиться регулярная клиническая оценка гормонального статуса, в том числе измерение роста, веса, наблюдение за половым развитием, менструальным циклом и другими возможными пролактин-зависимыми эффектами.

Во время лечения рисперидоном должна проводиться регулярная проверка наличия экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств.

Вспомогательные вещества

Препарат Рилептид®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит лактозу.

Этот препарат не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы саами или синдромом невсасывания глюкозы-галактозы

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Рилептид® может в небольшой или умеренной степени оказывать воздействие на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Больным следует рекомендовать отказаться от вождения автомобиля и от работы с механизмами до выяснения их индивидуальной чувствительности к препарату.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ//алюминиевая фольга. 1, 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок хранения

5 лет. Не использовать после даты, указанной на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
Хранить при температуре не выше 25 °С. В недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38, ВЕНГРИЯ
Телефон: (36-1)803-5555 Факс: (36-1)803-5529
Организация, принимающая претензии:
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

Представитель фирмы Н.В. Творогова