МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Рисполепт®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014824/01-050613
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П N014824/01

Торговое название: Рисполепт®

Международное непатентованное название: рисперидон

Химическая формула: 3 [2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил) пиперидин-1-ил] этил]-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Таблетка 1 мг – каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Действующее вещество: рисперидон 1 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 131 мг, кукурузный крахмал – 44 мг, гипромеллоза 2910 15 мПа·с – 2 мг, натрия лаурилсульфат – 0,4 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 20 мг, магния стеарат – 1 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,6 мг.
Оболочка: гипромеллоза 2910 5 мПа·с – 4 мг, пропиленгликоль – 1 мг.

Таблетка 2 мг – каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Действующее вещество: рисперидон 2 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 130 мг, кукурузный крахмал – 44 мг, гипромеллоза 2910 15 мПа·с – 2 мг, натрия лаурилсульфат – 0,4 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 20 мг, магния стеарат – 1 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,6 мг.
Оболочка: гипромеллоза 2910 5 мПа·с – 4 мг, пропиленгликоль – 1 мг, тальк – 1,2 мг, титана диоксид – 2 мг, краситель солнечный закат желтый (Е110) – 0,05 мг.

Таблетка 3 мг – каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Действующее вещество: рисперидон 3 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 195 мг, кукурузный крахмал – 66 мг, гипромеллоза 2910 15 мПа·с – 3 мг, натрия лаурилсульфат – 0,6 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 30 мг, магния стеарат – 1,5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,9 мг.
Оболочка: гипромеллоза 2910 5 мПа·с – 5,2 мг, пропиленгликоль – 1,3 мг, тальк – 1,56 мг, титана диоксид – 2,6 мг, краситель хинолиновый желтый (Е104) – 0,052 мг.

Таблетка 4 мг – каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Действующее вещество: рисперидон 4 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 260 мг, кукурузный крахмал – 88 мг, гипромеллоза 2910 15 мПа·с – 4 мг, натрия лаурилсульфат – 0,8 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 40 мг, магния стеарат – 2 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,2 мг.
Оболочка: гипромеллоза 2910 5 мПа·с – 6,8 мг, пропиленгликоль – 1,7 мг, тальк – 2,04 мг,

титана диоксид – 3,4 мг, краситель хинолиновый желтый (Е104) – 0,068 мг, индигокармин (Е132) – 0,068.

Описание

Таблетки 1 мг – белые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой, с надписями «Ris» и «1» на одной стороне.

Таблетки 2 мг – светло-оранжевые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой, с надписями «Ris» и «2» на одной стороне.

Таблетки 3 мг – желтые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой, с надписями «Ris» и «3» на одной стороне.

Таблетки 4 мг – зеленые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой, с надписями «Ris» и «4» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик).

Код АТХ N05AX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Рисперидон – это селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5-HT_2 и дофаминергическим D_2-рецепторам. Рисперидон связывается также с α_1-адренергическими рецепторами и, несколько слабее, с H_1-гистаминергическими и α_2-адренергическими рецепторами. Рисперидон не обладает тропностью 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.

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 % при сравнении с рисперидоном в форме раствора. 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. Равновесная концентрация 9-гидроксирисперидона достигается в течение 4-5 дней.

Распределение

Рисперидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и альфа$_1$-кислым гликопротеином. Рисперидон на 90% связывается белками плазмы, 9-гидроксирисперидон – на 77%.

Метаболизм 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 ($T_{1/2}$) около 3 часов. $T_{1/2}$ 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) лечение непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, средней и тяжелой степени, не поддающейся нефармакологическим методам коррекции, и когда есть риск причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам;
- 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 повышенная чувствительность к рисперидону или любому другому ингредиенту этого препарата;
- фенилкетонурия.

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;
- пациенты пожилого возраста с цереброваскулярной деменцией;
- беременность.

Применение при беременности и лактации

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 должны находиться под тщательным наблюдением. В исследованиях на животных рисперидон не обладал тератогенным действием, однако, наблюдались другие виды токсического действия на репродуктивную систему. Потенциальный риск для людей неизвестен. Рисполепт® 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.

Лактация

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

Шизофрения

Взрослые

Рисполепт® может назначаться один или два раза в сутки.

Начальная доза препарата Рисполепт® – 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

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 Рисполепт® 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 у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера

Рекомендуется начальная доза по 0,25 мг на прием дважды в день. Дозировку при необходимости можно индивидуально увеличивать по 0,25 мг 2 раза в сутки, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 мг дважды в день. Однако некоторым пациентам показан прием по 1 мг 2 раза в день.
Рисполепт® не должен применяться более 6 недель у пациентов с непрекращающейся

агрессией у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Во время лечения состояние пациентов должно оцениваться на регулярной основе, также как и необходимость продолжения терапии.

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 Рисполепт® должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

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

Заболевания 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.

Рисполепт® следует назначать с осторожностью у данной категории больных.

Способ применения

Внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

При необходимости применения доз менее 1,0 мг рекомендуется применять препарат Рисполепт®, раствор для приема внутрь.

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

Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами.

В начале лечения препаратом Рисполепт® рекомендуется постепенно отменять предшествующую терапию, если это клинически оправдано. При этом если пациенты переводятся с терапии депо-формами антипсихотических препаратов, то терапию препаратом Рисполепт® 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, головная боль и бессонница.

Побочные эффекты препарата Рисполепт® 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.

Нарушения лабораторных и инструментальных показателей:
часто – увеличение уровня пролактина[1], увеличение массы тела;
нечасто – удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение ЭКГ, увеличение уровня трансаминаз, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышение температуры тела, увеличение количества эозинофилов в крови, уменьшение уровня гемоглобина, увеличение уровня креатинфосфокиназы;
редко – понижение температуры тела.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
часто – тахикардия;
нечасто – атриовентрикулярная блокада, блокада пучка Гиса, фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, сердцебиение.

Гематологические нарушения и нарушения лимфатической системы:
нечасто – анемия, тромбоцитопения;
редко – гранулоцитопения;
с неизвестной частотой – агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы:
очень часто – паркинсонизм[2], головная боль;
часто – акатизия[2], головокружение[2], тремор[2], дистония[2], сонливость, седация, летаргия, дискинезия[2];
нечасто – отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, синкопе, подавленное состояние, инсульт, преходящая ишемическая атака, дизартрия, нарушение внимания, гиперсомния, постуральное головокружение, нарушение равновесия, поздняя дискинезия, нарушение речи, нарушение координации, гипестезия;
редко – злокачественный нейролептический синдром, диабетическая кома, цереброваскулярные нарушения, церебральная ишемия, нарушение движений.

Офтальмологические нарушения:
часто – нечеткое зрение;
нечасто – конъюнктивит, окулярная гиперемия, нарушение зрения, выделения из глаз, отек области вокруг глаз, сухость глаз, усиленное слезотечение, светобоязнь;
редко – снижение остроты зрения, непроизвольные вращения глазных яблок, глаукома.

Со стороны уха и лабиринта:
нечасто – боль в ухе, шум в ушах.

Респираторные, торакальные нарушения и нарушения средостения:
часто – одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, боль в области гортани и глотки;
нечасто – свистящее дыхание, аспирационная пневмония, застой в легких, нарушение дыхания, влажные хрипы, закупорка дыхательных путей, дисфония;
редко – синдром апноэ во сне, гипервентиляция.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:
часто – рвота, диарея, запор, тошнота, боли в области живота, диспепсия, сухость во рту, дискомфорт в желудке;
нечасто – дисфагия, гастрит, недержание кала, гиперсаливация, фекалома;
редко – непроходимость кишечника, панкреатит, отек губ, хейлит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:
часто – энурез;
нечасто – задержка мочевыделения, дизурия, недержание мочи, поллакиурия.

Со стороны кожи и подкожных тканей:
часто – сыпь, эритема;

нечасто – отек Квинке, поражение кожи, нарушение кожных покровов, зуд, акне, нарушение окраски кожи, алопеция, себорейный дерматит, сухость кожи, гиперкератоз;
редко – перхоть.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:
часто – артралгия, боли в спине, боли в конечностях;
нечасто – мышечная слабость, миалгия, боли в шее, опухание суставов, нарушения позы, скованность в суставах, мышечные боли в груди;
редко – рабдомиолиз.

Со стороны эндокринной системы:
редко – нарушение выработки антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания:
часто – повышение аппетита, снижение аппетита;
нечасто – сахарный диабет[3], анорексия, полидипсия, гипергликемия;
редко – гипогликемия;
очень редко – диабетический кетоацидоз;
с неизвестной частотой – водная интоксикация.

Инфекции:
часто – пневмония, грипп, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей;
нечасто – синусит, вирусные инфекции, инфекции уха, тонзиллит, воспаление подкожной жировой клетчатки, средний отит, инфекции глаз, локализованные инфекции, акародерматит, инфекции дыхательных путей, цистит, онихомикоз;
редко – хронический средний отит.

Сосудистые нарушения:
нечасто – гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы.

Общие нарушения и явления, обусловленные путем введения препарата:
часто – пирексия, усталость, периферический отек, астения, боли в области грудной клетки;
нечасто – отек лица, нарушение походки, плохое самочувствие, медлительность, гриппоподобное состояние, жажда, дискомфорт в области грудной клетки, озноб;
редко – общий отек, гипотермия, синдром «отмены», похолодание конечностей.

Со стороны иммунной системы:
нечасто – гиперчувствительность;
редко – лекарственная гиперчувствительность;
с неизвестной частотой – анафилактическая реакция.

Гепатобилиарные нарушения:
редко – желтуха.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:
нечасто – аменорея, сексуальная дисфункция, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, галакторея, гинекомастия, нарушение менструаций, выделения из влагалища;
с неизвестной частотой – приапизм.

Психические нарушения:
очень часто – бессонница;
часто – беспокойство, возбуждение, нарушения сна;
нечасто – спутанность сознания, мании, снижение либидо, вялость, нервозность;
редко – аноргазмия, уплощение аффекта.

[1] – гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, нарушениям менструального цикла, аменорее и галакторее.
[2] – 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 (дискенезия, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз и миоклонус), дистония.
Дистония включает дистонию, мышечные спазмы, гипертонию, кривошею, непроизвольные мышечные сокращения, мышечную контрактуру, блефароспазм, движения глазного яблока, паралич языка, лицевой спазм, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеальный спазм, плевротонус, спазм языка и тризм. Тремор включает тремор и паркинсонический тремор покоя. Также следует отметить, что существует более широкий ряд симптомов, которые не всегда имеют экстрапирамидное происхождение.
[3] – 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.

Ниже дополнительно перечислены побочные действия, наблюдаемые в ходе клинических исследований пролонгированной инъекционной формы рисперидона – Рисполепт Конста®, но не проявившиеся при применении пероральных лекарственных форм рисперидона. Данный список не включает в себя побочные действия, связанные с составом или инъекционным путем введения препарата:

Нарушения лабораторных показателей: уменьшение массы тела, увеличение уровня гамма-глутамилтрансферазы, увеличение печеночных ферментов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия.

Со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения.

Со стороны нервной системы: парестезия, конвульсии.

Со стороны глаз: блефароспазм.

Со стороны уха и лабиринта: вертиго.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: зубная боль, спазм языка.

Со стороны кожи и подкожных тканей: экзема.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: боли в ягодицах.

Инфекции: инфекции нижних дыхательных путей, инфекции, гастроэнтерит, подкожный абсцесс.

Травмы и отравления: падение.

Сосудистые нарушения: артериальная гипертензия.

Общие нарушения и явления, обусловленные путем введения препарата: боли.

Психические нарушения: депрессия.

Класс эффекты

Как и при применении других антипсихотических препаратов, очень редкие случаи увеличения зубца QT отмечались в постмаркетинговом периоде наблюдения. Другие класс-эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые при применении антипсихотических препаратов, которые увеличивают зубец QT, включают: желудочковую аритмию, желудочковую фибрилляцию, желудочковую тахикардию, внезапную смерть, остановку сердца и двунаправленную желудочковую тахикардию.

Венозная тромбоэмболия

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

Повышение массы тела

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов с шизофренией, повышение массы тела не менее 7 % через 6-8 недель наблюдалось у 18 % пациентов, принимающих препарат Рисполепт®, 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 препарат Рисполепт® (2,5 %) и в группе, принимающей плацебо (2,4 %), а в группе активного контроля было немного больше (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, пирексия, тремор, диарея, энурез.

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 мониторирование 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 препаратами
Как и в случае с прочими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при совместном назначении препарата Рисполепт® с препаратами,

увеличивающими 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 печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.

Влияние приема препарата Рисполепт® на другие лекарственные препараты

Рисполепт® 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.

Рисполепт® 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 постмаркетинговом 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 Рисполепт®

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

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 Рисполепт®.

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

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

Совместное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) и препарата Рисполепт® 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

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.

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.

Кардиоваскулярные эффекты.

В 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. **Рисполепт® 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. Поэтому пациенты с деменцией любого типа, кроме Альцгеймеровской, не должны принимать рисперидон.
Врачам следует оценивать соотношение риск/польза применения препарата Рисполепт® у пожилых пациентов с деменцией, принимая во внимание предвестники риска инсульта индивидуально у каждого пациента. Пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно сообщать о признаках и симптомах кардиоваскулярных событий: таких как внезапная слабость или неподвижность/нечувствительность в области лица, ног, рук, а также затруднения речи и проблемы со зрением. При этом должны рассматриваться все возможные варианты лечения, включая прекращение приема рисперидона.
Рисполепт® может использоваться только для кратковременного лечения непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, средней и тяжелой степени, в качестве дополнения к нефармакологическим методам коррекции, в случае их неэффективности или ограниченной эффективности, и когда есть риск причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам.
Необходимо постоянно оценивать состояние пациентов и необходимость продолжения терапии рисперидоном.

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. Рисполепт® 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.

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 Рисполепт®.

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 Рисполепт®.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви.
Назначение антипсихотических препаратов, включая Рисполепт®, 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 Рисполепт® 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 Рисполепт® 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 Рисполепт® 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 постмаркетинговом периоде наблюдения. Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Рисполепт® 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.
Рисполепт® 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.

Регуляция температуры тела.
Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект как нарушение способности организма регулировать температуру. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Рисполепт® 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.

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 Рисполепт®, и должны быть приняты предупреждающие меры.

Дети и подростки.
Перед назначением препарата Рисполепт® Квиклет 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 расстройств движения.

Вспомогательные вещества
Препарат Рисполепт®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует назначать препарат Рисполепт®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Таблетки препарата дозировки 2 мг содержат краситель солнечный закат желтый (Е110), который может вызвать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами
Рисполепт® 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.

Формы выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг, 2 мг, 3 мг и 4 мг
По 10 таблеток помещают в блистер из трехслойной прозрачной фольги (ПВХ/ПЭНП/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Условия хранения
Хранить при температуре от 15 до 30° С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек.
По рецепту.

Производство, первичная упаковка, вторичная упаковка и выпускающий контроль:
Янссен-Силаг С.п.А., Италия, Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, д. 23.

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2
Контактные телефоны:
Тел.: (495) 755-83-57
Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон» Полякова М.В.