

## ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### **Рисперидон**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Рисперидон

**Международное непатентованное наименование:** рисперидон

**Лекарственная форма:** раствор для приема внутрь.

**Состав:**

**1 мл содержит:**

*Действующее вещество:* рисперидон – 1,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* винная кислота – 7,5 мг; бензойная кислота – 2,0 мг; натрия гидроксид до pH 3,0±0,2; вода очищенная – до 1 мл.

**Описание:** прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** антипсихотическое средство (нейролептик).

**Код АТХ:** N05AX08

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Рисперидон – это селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5-HT<sub>2</sub> и дофаминергическим D<sub>2</sub>-рецепторам. Рисперидон связывается также с α<sub>1</sub>-адренергическими рецепторами и, несколько слабее, с H<sub>1</sub>-гистаминергическими и α<sub>2</sub>-адренергическими рецепторами. Рисперидон не обладает тропностью к холинергическим рецепторам.

*Антипсихотическое действие* обусловлено блокадой D<sub>2</sub>-дофаминергических рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы.

*Седативное действие* обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; *противорвотное действие* – блокадой дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; *гипотермическое действие* – блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса.

Рisperидон снижает продуктивную симптоматику шизофрении (бред, галлюцинации), агрессивность, автоматизм, он вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики. Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину может уменьшать склонность к экстрапирамидным побочным действиям и расширять терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Рisperидон после перорального приема полностью абсорбируется, достигая максимальных концентраций в плазме крови через 1-2 часа. Пища не оказывает влияния на абсорбцию препарата, поэтому рisperидон можно назначать независимо от приема пищи. Абсолютная биодоступность рisperидона после приема внутрь составляет 70%.

#### *Распределение*

Рisperидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме рisperидон связывается с альбумином и альфа<sub>1</sub>-гликопротеином. Рisperидон на 90% связывается белками плазмы, 9-гидроксириперидон – на 77%. Равновесная концентрация рisperидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидроксириперидона достигается через 4-5 дней. Концентрации рisperидона в плазме крови пропорциональны дозе препарата (в пределах терапевтических доз).

#### *Метаболизм и выведение*

Рisperидон метаболизируется изоферментом цитохрома P-450 CYP2D6 до 9-гидроксириперидона, который обладает аналогичным рisperидону фармакологическим действием. Рisperидон и 9-гидроксириперидон составляют активную антипсихотическую фракцию. Изофермент CYP2D6 подвержен генетическому полиморфизму. У пациентов с интенсивным метаболизмом по изоферменту CYP2D6 рisperидон быстро превращается в 9-гидроксириперидон, в то время как у пациентов со слабым метаболизмом данная трансформация происходит гораздо медленнее. Пациенты с интенсивным метаболизмом имеют более низкую концентрацию рisperидона и более высокую концентрацию 9-гидроксириперидона, чем пациенты со слабым метаболизмом, однако суммарная фармакокинетика рisperидона и 9-гидроксириперидона (активная

антипсихотическая фракция) после приема одной или нескольких доз схожа у пациентов с интенсивным и со слабым метаболизмом CYP2D6. 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 цитохрома P450, включая CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2c8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5.

После перорального приема у пациентов с психозом период полувыведения рисперидона ( $T_{1/2}$ ) около 3 часов.  $T_{1/2}$  метаболита 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляют 24 часа.

Через неделю 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.

#### *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 крови были в среднем на 43% больше, период полувыведения длился на 38% дольше, а клиренс уменьшался на 30%. При нарушении функции почек средней и тяжелой степени наблюдалось повышение плазменной концентрации и снижение клиренса активной антипсихотической фракции в среднем на 60 %.

Концентрации рисперидона в плазме у пациентов с печеночной недостаточностью были нормальными, однако средняя концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови 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 к применению**

124511

- Лечение шизофрении у взрослых и подростков в возрасте от 13 лет;
- Лечение маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством средней и тяжелой степени у взрослых и детей в возрасте 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. Фармакологическое лечение при этом должно быть составной частью более широкой программы лечения, включая психосоциальные и образовательные мероприятия. Рисперидон должен назначаться специалистом в области детской неврологии детской и подростковой психиатрии или врачом хорошо знакомым с лечением поведенческих расстройств у детей и подростков;
- Поведенческие расстройства у пациентов с деменцией.

### **Противопоказания**

Индивидуальная повышенная чувствительность к рисперидону или любому другому компоненту препарата.

### **С осторожностью**

Следует применять с осторожностью при следующих состояниях:

- заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы);
- обездвиживание и гиповолемия;
- нарушения мозгового кровообращения;
- болезнь Паркинсона;
- судороги и эпилепсия (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);
- беременность;
- пациенты, имеющие факторы риска развития тромбоза венных сосудов;
- болезнь диффузных телец Леви;
- пациенты пожилого возраста с цереброваскулярной деменцией;
- беременность;
- гипергликемия;
- применение в сочетании с фуросемидом;
- сочетание с другими препаратами центрального действия.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Безопасность рисперидона у беременных не изучалась. У животных рисперидон не оказывал прямого токсического действия на репродуктивную систему, но вызывал некоторые косвенные эффекты, опосредованные влиянием на центральную нервную систему и концентрацию пролактина. По данным наблюдений в постмаркетинговом периоде, при применении рисперидона во время последнего триместра беременности у новорожденного возникли необратимые экстрапирамидные симптомы, поэтому такие новорожденные, должны находиться под тщательным наблюдением. У этих новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены различной тяжести. Эти симптомы могут включать агитацию, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. В экспериментах на животных рисперидон не оказывал тератогенного эффекта, однако наблюдались другие виды токсического действия на репродуктивную систему. Потенциальный риск для людей неизвестен. Рисперидон можно применять во время беременности только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери перевешивает возможный риск для плода. При необходимости прекращения приема препарата во время беременности отмену препарата следует проводить постепенно.

### *Лактация*

В исследованиях у животных рисперидон и 9-гидроксирисперидон проникал в молоко. Было также продемонстрировано, что рисперидон и 9-гидроксирисперидон проникают в грудное молоко женщин. Данные по побочным действиям у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют. Женщинам, применяющим рисперидон, следует отказаться от грудного вскармливания.

### *Влияние на репродуктивную функцию*

Вследствие того, что рисперидон может увеличивать концентрацию пролактина в плазме крови, гиперпролактинемия может подавлять выработку гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, что ведет к уменьшению секреции гонадотропина гипофизом. Это в свою очередь может снижать репродуктивную функцию из-за нарушения синтеза гормонов в половых железах у пациентов как женского, так и мужского пола. В доклинических исследованиях значимых эффектов не наблюдалось.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи.

#### *Шизофрения*

##### *Взрослые*

Рисперидон может назначаться один или два раза в сутки. Начальная доза препарата – 2 мг в день. На второй день дозу следует 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 низкие начальная и поддерживающая дозы.

Дозы выше 10 мг в день 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 нельзя.

##### *Пожилые пациенты*

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

##### *Подростки старше 13 лет*

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием один раз в сутки утром или вечером. При необходимости дозу 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 свыше 3 мг в сутки, а более высокие дозы вызывали больше побочных эффектов. Безопасность доз выше 6 мг в сутки не изучалась.

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

Сведения по применению препарата для лечения шизофрении у детей до 13 лет отсутствуют.

#### *Лечение маниакальных эпизодов, связанных 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 день. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось. Как и при любой симптоматической терапии во время лечения следует оценивать и подтверждать целесообразность продолжения лечения препаратом Рисперидон.

##### *Пожилые пациенты*

Для пациентов пожилого возраста рекомендуется начальная доза – 0,5 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают на 0,5 мг дважды в сутки до 1-2 мг 2 раза в сутки. В связи с недостаточным опытом применения у пожилых, следует с осторожностью применять препарат в этой возрастной группе.

##### *Подростки и дети старше 10 лет*

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием один раз в сутки утром или вечером. При необходимости дозу 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. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 – 6 мг в день. 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. Безопасность доз выше 6 мг в день не изучалась.

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

Сведения по применению препарата для лечения биполярных расстройств у детей до 10 лет отсутствуют.

*Краткосрочное (до 6 недель) лечение непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера*

Рекомендуется начальная доза - 0,25 мг на прием два раза в сутки утром или вечером. При необходимости дозировку можно увеличить не менее чем через 24 часа на 0,25 мг 2 раза в день, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 мг 2 раза в сутки. Однако некоторым пациентам показан прием по 1 мг 2 раза в сутки.

Рisperидон не должен назначаться более 6 недель у пациентов с непрекращающейся агрессией у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Во время лечения должно регулярно оцениваться состояние пациентов и рассматриваться вопрос о необходимости продолжения терапии.

*Краткосрочное (до 6 недель) симптоматическое лечение непрекращающейся агрессии в структуре расстройства поведения у детей от 5 лет с умственной отсталостью*

*Детям 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. Как и при любой симптоматической терапии во время лечения целесообразность продолжения лечения препаратом Рисперидон должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

*Пациенты с массой тела менее 50 кг* - рекомендованная начальная доза препарата 0,25 мг один раз в день. При необходимости эта доза может быть увеличена 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.

Длительный прием препарата у подростков должен проводиться под постоянным контролем врача.

Применение у детей младше 5 лет не изучалось.

*Поведенческие расстройства у пациентов с деменцией*

Рекомендуется начальная доза – по 0,25 мг на прием дважды в день. Дозу 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.



По достижении оптимальной дозы может быть рекомендован прием препарата один раз в день.

#### *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. Препарат следует назначать с осторожностью у данной категории пациентов.

*Прекращение приема рисперидона следует проводить постепенно. Острые симптомы «отмены», включая тошноту, рвоту, повышенное потоотделение и бессонницу, очень редко, наблюдались после резкого прекращения приема высоких доз антипсихотиков, в том числе рисперидона. Возможны рецидивы психотических симптомов и появление непроизвольных движений.*

#### *Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами*

В начале лечения препаратом Рисперидон рекомендуется постепенно отменять предшествующую терапию, если это клинически оправдано. При этом если пациенты переводятся с терапии депо-формами антипсихотических препаратов, то терапию препаратом Рисперидон рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии противопаркинсоническими препаратами.

#### **Побочное действие**

Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами (частота возникновения  $\geq 5\%$ ) являлись: паркинсонизм, головная боль, бессонница, беспокойство, инфекции верхних дыхательных путей.

Дозозависимыми побочными реакциями являются паркинсонизм и акатизия.

Побочные эффекты препарата в терапевтических дозах приведены с распределением по частоте и системно-органным классам. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: *очень частые* ( $\geq 1/10$  случаев), *частые* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  случаев), *нечастые* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  случаев), *редкие* ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$  случаев) и *очень редкие*

(<1/10000 случаев) и с *неизвестной частотой* (невозможно оценить частоту из доступных данных).

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** *часто* - тахикардия, артериальная гипертензия; *нечасто* - атриовентрикулярная блокада, блокада правой или левой ножек пучка Гиса, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, нарушение проводимости сердца, удлинение интервала QT на ЭКГ, отклонения на ЭКГ, брадикардия, гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы; *редко* - синусовая аритмия, синусовая брадикардия, тромбоз глубоких вен, легочная эмболия.

**Гематологические нарушения и нарушения лимфатической системы:** *нечасто* - нейтропения, снижение числа лейкоцитов, анемия, тромбоцитопения, снижение гематокрита, снижение числа эозинофилов, уменьшение уровня гемоглобина; *редко* - гранулоцитопения, агранулоцитоз.

**Со стороны нервной системы:** *очень часто* - сонливость, седация, головная боль, паркинсонизм<sup>2</sup>; *часто* - акатизия<sup>2</sup>, головокружение<sup>2</sup>, тремор<sup>2</sup>, дистония<sup>2</sup>, летаргия, дискинезия<sup>2</sup>; *нечасто* - отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, сниженный уровень сознания, обморок, нарушение сознания, транзиторная ишемическая атака, инсульт, дизартрия, нарушение внимания, гиперсомния, постуральное головокружение, нарушение равновесия, поздняя дискинезия, нарушение речи, нарушение координации, расстройство вкусовых ощущений, извращение вкуса, судороги, церебральная ишемия, нарушение движений, гипестезия, психомоторное возбуждение, парестезии; *редко* - цереброваскулярные нарушения, злокачественный нейролептический синдром, тремор головы, диабетическая кома.

**Со стороны органа зрения:** *часто* - конъюнктивит, нечеткое зрение; *нечасто* - гиперемия конъюнктивы, нарушение зрения, выделения из глаз, периорбитальный отек, сухость глаз, усиленное слезотечение, светобоязнь; *редко* - снижение остроты зрения, нарушение движения глаз, произвольные вращения глазных яблок, образование корок на краю века, глаукома, интраоперационный синдром «дряблой» радужки, окклюзия артерии сетчатки.

**Со стороны органа слуха и лабиринта:** *нечасто* - боль в ухе, шум в ушах, вертиго.

**Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** *часто* - заложенность носа, одышка, носовое кровотечение, кашель, боль в области гортани и глотки; *нечасто* - свистящее дыхание, аспирационная пневмония, застой в легких, дисфония, нарушение проходимости дыхательных путей, нарушение дыхания, влажные хрипы; *редко* - гипервентиляция, синдром апноэ во сне.

**Со стороны желудочно-кишечного тракта:** часто – рвота, диарея, тошнота, запор, боль в области живота, диспепсия, сухость во рту, дискомфорт в области живота, гиперсаливация, зубная боль; *нечасто* - дисфагия, гастрит, фекалома, метеоризм, недержание кала, гастроэнтерит; *редко* - панкреатит, отек губ, отек языка, хейлит, непроходимость кишечника; *очень редко* – илеус.

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

**Со стороны кожи и подкожных тканей:** часто – кожная сыпь, эритема; *нечасто* – крапивница, поражение кожи, нарушение целостности кожных покровов, зуд, акне, угревая сыпь, сухость кожи, себорейный дерматит, гиперкератоз, изменение цвета кожи, алопеция; *редко* – лекарственная сыпь, перхоть; *очень редко* - отек Квинке.

**Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:** часто – мышечные спазмы, скелетно-мышечные боли, боль в спине, артралгия, боль в ягодицах, боль в конечностях; *нечасто* – увеличение уровня креатинфосфокиназы, мышечные боли в груди, скованность в суставах, мышечная слабость, боль в шее, нарушение осанки, опухание суставов, миалгия; *редко* - рабдомиолиз.

**Со стороны эндокринной системы:** часто – увеличение уровня пролактина<sup>1</sup>; *редко* - нарушение выработки антидиуретического гормона, глюкозурия.

**Нарушения метаболизма и питания:** часто - снижение аппетита, повышение аппетита, увеличение массы тела; *нечасто* – уменьшение массы тела, полидипсия, анорексия, сахарный диабет<sup>3</sup>, гипергликемия, повышение концентрации холестерина; *редко* - водная интоксикация, гипогликемия, повышение инсулина, повышение концентрации триглицеридов; *очень редко* - диабетический кетоацидоз.

**Инфекции:** часто - пневмония, грипп, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, синусит, инфекции уха; *нечасто* – вирусные инфекции, тонзиллит, воспаление подкожной жировой клетчатки, средний отит, инфекции глаз, локализованные инфекции, акродерматит, инфекции дыхательных путей, цистит, опистхоз; *редко* - хронический средний отит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции, подкожный абсцесс.

**Общие нарушения и явления обусловленные путем введения препарата:** часто – отек, пирексия, усталость, астения, боли в области грудной клетки, периферический отек, генерализованный отек, боли; *нечасто* — отек лица, нарушение походки, плохое самочувствие, медлительность, гриппоподобное состояние, недомогание, жажда, дискомфорт в области грудной клетки, озноб, повышение температуры тела, дискомфорт;

*редко* - синдром «отмены», гипотермия, понижение температуры тела, похолодание конечностей, индурация.

**Со стороны иммунной системы:** *нечасто* - реакции гиперчувствительности; *редко* - лекарственная гиперчувствительность, анафилактическая реакция.

**Со стороны печени и желчевыводящих путей:** *нечасто* - увеличение уровня трансаминаз, увеличение уровня гамма-глутамилтрансферазы, увеличение печеночных ферментов; *редко* - желтуха.

**Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:** *нечасто* - аменорея, сексуальная дисфункция, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, галакторея, гинекомастия, расстройство менструального цикла, выделения из влагалища, боль в области молочной железы, дискомфорт в области молочной железы; *редко* - приапизм, задержка менструации, нагрубание молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из молочных желез.

**Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния:** *редко* - синдром «отмены» у новорожденных.

**Нарушения со стороны психики:** *очень часто* - бессонница; *часто* - беспокойство, возбуждение, нарушения сна, тревога, депрессия; *нечасто* - спутанность сознания, снижение либидо, мании, вялость, нервозность, кошмары; *редко* - аноргазмия, уплощение аффекта.

**Травмы, отравления, осложнения во время процедур:** *часто* - падение, *нечасто* - боль во время процедур.

<sup>1</sup> - гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, нарушениям менструального цикла, аменорее и галакторее.

<sup>2</sup> - 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 (дискинезия, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз и миоклонус), дистония.

Термин «дистония» включает дистонию, мышечные спазмы, гипертонию, кривошею, произвольные 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. Бессонница включает расстройство засыпания, интрасомническое расстройство. Судороги включают большой судорожный припадок. Расстройство менструального цикла включает нерегулярные менструации, олигоменорею. Отек включает генерализованный отек, периферический отек, мягкий отек.

<sup>3</sup> – в плацебо-контролируемых 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 исследований составила 0,43% всех пациентов, принимавших рисперидон.

#### *Класс-эффекты*

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

#### *Венозная тромбоэмболия*

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

#### *Увеличение массы тела*

В ходе 6-8 недельных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с шизофренией, клинически значимое увеличение массы тела на 7 % и более отмечалось в группе рисперидона (18%), что выше, чем в группе плацебо (9%). В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у взрослых пациентов с маниакальными эпизодами число случаев увеличения 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 больше (3,5%).

У детей с расстройствами поведения в ходе долгосрочных клинических исследований масса тела увеличивалась в среднем на 7,3 кг после 12 месяцев терапии. Ожидаемое увеличение массы тела у детей 5-12 лет с нормальным развитием составляет 3-5 кг в год. С 12-16 лет величина увеличения массы тела составляла 3-5 кг в год для девочек и около 5 кг для мальчиков.

#### *Дополнительные данные о побочных эффектах в особых группах*

Побочные эффекты, которые отмечались с большей частотой у пациентов пожилого возраста с деменцией и у детей, нежели чем у взрослых пациентов, описаны ниже:

#### *Пожилые пациенты с деменцией*

Транзиторная ишемическая атака и инсульт наблюдались в ходе клинических исследований с частотой 1,4% и 1,5%, соответственно, у пациентов пожилого возраста с деменцией. Кроме того, следующие побочные эффекты отмечались у пациентов пожилого возраста с деменцией с частотой  $\geq 5\%$  и с частотой, по крайней мере в два раза превышающей таковую в других группах пациентов: инфекции мочевыводящих путей, периферический отек, летаргия и кашель.

#### *Дети*

Побочные эффекты, которые отмечались у пациентов детского возраста (5-17 лет) с большей частотой (с частотой  $\geq 5\%$  и с частотой, по крайней мере, в два раза превышающей таковую в других группах 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, повышение температуры тела, тремор, диарея, энурез.

### **Передозировка**

*Симптомы:* сонливость, угнетение сознания, седация, тахикардия, снижение артериального давления, экстрапирамидные симптомы, редко - удлинение интервала QT и судороги. Двунправленная желудочковая тахикардия (типа «пируэт») отмечалась в одновременном применении повышенной дозы рисперидона и пароксетина.

В случае передозировки должна быть рассмотрена возможность передозировки от приема нескольких препаратов.

#### *Лечение.*

Следует добиться и поддерживать свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватного поступления кислорода и вентиляции, сделать промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и назначить активированный уголь вместе со слабительным в течение часа после передозировки. Следует немедленно начать мониторинг ЭКГ для выявления возможных аритмий и продолжать его до полного исчезновения симптомов интоксикации.

Специфического антидота не существует, должна проводиться соответствующая симптоматическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций организма. Снижение артериального давления и коллапс следует устранять

внутривенными инфузиями жидкости и/или адреномиметиками. В случае развития острых экстрапирамидных симптомов следует ввести м-холиноблокаторы (например, тригексифенидил). Постоянное медицинское наблюдение следует продолжать до исчезновения симптомов передозировки.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

*Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой препарата*

*Препараты, увеличивающие интервал QT*

Как и в случае с прочими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Рисперидон с препаратами, увеличивающими интервал QT, например, с антиаритмическими средствами (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, 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 (гипокалиемию, гипомагниемия), брадикардию или ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.

*Препараты центрального действия и алкоголь*

Рисперидон 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.

*Леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов*

Рисперидон может снижать эффективность леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов. В случае если необходимо прием данной комбинации, особенно на терминальной стадии болезни Паркинсона, следует назначать наименьшую эффективную дозу каждого из препаратов.

*Гипотензивные препараты*

При применении рисперидона совместно с антигипертензивными препаратами наблюдалась клинически значимая гипотензия.

*Палиперидон*

Не рекомендуется одновременно применять препарат Рисперидон и палиперидон, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Совместное применение комбинации рисперидона и палиперидона может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции.

*Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой препарата*

Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона. Рисперидон в основном метаболизируется изоферментом CYP2D6 и в меньшей степени изоферментом CYP3A4. Рисперидон и его активный метаболит 9-гидроксирисперидон являются субстратами 3-гликопротеина (P-gp). Препараты, влияющие на активность изофермента CYP2D6, и препараты, в значительной степени ингибирующие или индуцирующие активность изофермента CYP3A4 и/или P-gp, могут оказывать влияние на фармакокинетику активной антипсихотической фракции рисперидона.

*Мощные ингибиторы изофермента CYP2D6*

При одновременном применении рисперидона и мощных ингибиторов изофермента CYP2D6 может повышаться плазменная концентрация рисперидона и в меньшей степени активной антипсихотической фракции. Более высокие дозы мощного ингибитора изофермента CYP2D6 могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона (например, пароксетин, см. ниже). Ожидается, что другие ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как хинидин, могут оказывать подобное влияние на концентрацию рисперидона в плазме. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и пароксетина, хинидина или другого мощного ингибитора изофермента CYP2D6, особенно в более высоких дозах, следует скорректировать дозу препарата Рисперидон.

*Ингибиторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp*

Совместное применение препарата Рисперидон и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и/или P-gp может существенно повысить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и итраконазола или другого мощного ингибитора изофермента CYP3A4 и/или P-gp следует скорректировать дозу препарата Рисперидон.

*Индукторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp*

Совместное применение препарата Рисперидона с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и/или P-gp может снизить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и карбамазепина или другого мощного индуктора изофермента CYP3A4 и/или P-gp, следует скорректировать дозу препарата Рисперидон. Действие индукторов изофермента CYP3A4 проявляется с течением времени, поэтому может потребоваться до 2 недель до достижения максимального эффекта после начала приема.

Соответственно, при отмене индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться до 2 недель до исчезновения эффекта.



*Препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы*

При совместном применении препарата Рисперидон с препаратами, обладающими высокой связью с белками плазмы, не наблюдается клинически значимого вытеснения препарата из белков плазмы.

При применении сопутствующего лечения следует обратиться к инструкции по применению соответствующего лекарственного препарата и при необходимости скорректировать дозы принимаемых препаратов.

*Дети*

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых пациентов. Релевантность результатов данных исследований у детей неизвестна.

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

*Влияние других препаратов на фармакокинетику рисперидона**Антибактериальные препараты*

- Эритромицин, умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.
- Рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4 и P-gp, вызывает снижение концентрации активной антипсихотической фракции в плазме.

*Антихолинэстеразные препараты*

Донепезил и галантамин, являющиеся субстратами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

*Противоэпилептические препараты*

- Карбамазепин, мощный индуктор изофермента CYP3A4 и P-gp, снижает концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. Подобные эффекты наблюдались при применении фенитоина и фенобарбитала, которые также являются индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp.
- Топирамат умеренно уменьшает биодоступность рисперидона, но не активной антипсихотической фракции. Данное взаимодействие не считается клинически значимым.

*Противогрибковые препараты*

- Итраконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сут увеличивает концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме примерно на 70% при применении рисперидона в дозе от 2 до 8 мг/сут.

- Кетоконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сут увеличивает концентрацию рисперидона в плазме и снижает концентрацию 9-гидроксирисперидона в плазме.

#### *Нейролептики*

- Фенотиазины могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме, но не активной антипсихотической фракции.

#### *Противовирусные препараты*

- Ингибиторы протеазы: данные официальных исследований отсутствуют. Так как ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором изофермента CYP2D6, ритонавир и ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром, могут привести к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.

#### *Бета-адреноблокаторы*

- Некоторые бета-адреноблокаторы могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме, но не активной антипсихотической фракции.

#### *Блокаторы кальциевых каналов*

- Верапамил, умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, увеличивает концентрацию рисперидона и активной антипсихотической фракции в плазме.

#### *Желудочно-кишечные препараты*

- Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов: циметидин и ранитидин, являющиеся слабыми ингибиторами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, увеличивают биодоступность рисперидона, но в минимальной степени влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции.

#### *Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты*

- Флуоксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, повышает концентрацию рисперидона в плазме, но в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции.
- Пароксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, увеличивает концентрацию рисперидона в плазме, но в дозах до 20 мг/сут в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. Однако, более высокие дозы пароксетина могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона.
- Трициклические антидепрессанты могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме, но не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции.

Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.

- Сертралин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, а флувоксамин – слабым ингибитором изофермента CYP3A4. В дозах до 100 мг/сут сертралин и флувоксамин не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. Однако применение сертралина или флувоксамина в дозах выше 100 мг/сут может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.

#### *Влияние рисперидона на фармакокинетику других препаратов*

##### *Противоэпилептические препараты*

- Рисперидон не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику вальпроевой кислоты или топирамата.

##### *Нейролептики*

- Арипипразол, субстрат изоферментов CYP3A4 и CYP2D6: рисперидон не оказывает влияния на фармакокинетику арипипразола и его активного метаболита, дегидроарипипразола.

##### *Сердечные гликозиды*

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

##### *Препараты лития*

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препаратов лития.

##### *Одновременное применение с фуросемидом*

См. информацию о повышенной смертности у пожилых пациентов с деменцией, одновременно принимающих фуросемид, в разделе «Особые указания».

## **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 в данной популяции частота смертельных случаев составила 4 % 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*

Для пожилых пациентов с деменцией, принимавших пероральные формы рисперидона, наблюдалась повышенная смертность среди пациентов, принимавших фуросемид и рисперидон (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, принимавших 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 применении 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, у пожилых пациентов с деменцией дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться. Независимо от лечения, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пожилых пациентов с деменцией.

При применении рисперидона по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с деменцией наблюдалось увеличение побочных эффектов со стороны цереброваскулярной системы (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения), в том числе смертельные случаи (средний возраст 85 лет, диапазон 73–97 лет). Поэтому рисперидон следует применять с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

#### *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. Рисперидон 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 деменцией альцгеймеровского типа. Поэтому пациенты с деменцией любого типа, кроме деменций альцгеймеровского типа не должны принимать рисперидон. Врачам следует оценивать соотношение риск/польза применения рисперидона 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 прекращения приема препарата. Рисперидон 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 ограничения эффективности, когда есть риск причинения вреда пациенту самому себе или другим лицам. Необходимо постоянно оценивать состояние пациентов и необходимость продолжения терапии рисперидоном.

#### *Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами*

В начале лечения рисперидоном при шизофрении, если это клинически оправдано, рекомендуется постепенно отменить предыдущую терапию. При этом если пациенты переводятся с терапии депо-формами антипсихотических препаратов, то терапию рисперидоном рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость в продолжение терапии.

#### *Ортостатическая гипотензия.*

В связи с  $\alpha$ -адреноблокирующим действием рисперидона может возникать ортостатическая гипотензия, особенно в период начального подбора дозы. Клинически

значимое снижение артериального давления в постмаркетинговом периоде наблюдается при одновременном применении рисперидона с антигипертензивными препаратами. При снижении артериального давления следует рассмотреть вопрос о снижении дозы одного или обоих препаратов. У пациентов с известными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушение проводимости сердечной мышцы, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярное заболевание), а также при обезвоживании, гиповолемии или цереброваскулярных нарушениях, дозу следует увеличивать постепенно, согласно рекомендациям.

*Экстрапирамидные симптомы и поздняя дискинезия.*

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими произвольными 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 Рисперидон.

*Злокачественный нейролептический синдром.*

В случае развития злокачественного нейролептического синдрома, характеризующегося гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, нарушениями сознания и повышением активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови (также может наблюдаться миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность), необходимо отменить все антипсихотические препараты, включая рисперидон.

*Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз*

При применении антипсихотических средств, в том числе рисперидона, наблюдались случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. Агранулоцитоз встречался очень редко (менее 1/10000 пациентов) при постмаркетинговом наблюдении. Пациенты с клинически значимым снижением количества лейкоцитов крови или с лекарственной лейкопенией/нейтропенией должны наблюдаться в течение первых нескольких месяцев лечения. При первых признаках снижения количества лейкоцитов крови (при отсутствии других причин) должен быть рассмотрен вопрос об отмене рисперидона. Пациенты с клинически значимым снижением количества лейкоцитов крови должны наблюдаться по поводу возможной лихорадки или других признаков инфекции. Пациенты с тяжелой нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов менее  $1 \times 10^9$ ) нуждаются в отмене рисперидона и в наблюдении до восстановления нормального уровня нейтрофилов.

*Болезнь Паркинсона или деменция с тельцами Леви.*

Назначение антипсихотических препаратов, включая рисперидон, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, т.к. у обеих групп пациентов повышен риск развития злокачественного нейролептического синдрома и повышена 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.

*Интраоперационный синдром дрожащей радужки*

Этот синдром наблюдался при операциях по поводу катаракты у пациентов, получавших препараты, являющиеся антагонистами  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов. Синдром дрожащей радужки может увеличивать риск глазных осложнений во время и после глазных операций. Оперирующий офтальмолог должен быть поставлен в известность о приеме пациентом антагонистов  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов. Использование  $\alpha_{1A}$ -адреноблокаторов перед операцией по поводу катаракты у пациентов, получавших антагонистов  $\alpha_1$ -адренорецепторов не изучено.

*Противорвотный эффект*

Противорвотный эффект наблюдался при доклинических исследованиях рисперидона. Этот эффект у людей может маскировать признаки и симптомы передозировки определенных препаратов, а также симптомы этих состояний как кишечная непроходимость, гепатоцеребральный синдром или опухоль мозга.

*Гипергликемия, сахарный диабет.*

При лечении рисперидоном наблюдались гипергликемия, сахарный диабет или 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 (полидипсия, полиурия, полифагия и слабость) и сахарного диабета. У всех пациентов с сахарным диабетом должно проводиться регулярное наблюдение на предмет ухудшения контроля уровня глюкозы.

*Увеличение массы тела.*

При лечении рисперидоном наблюдалось значительное увеличение массы тела. При терапии рисперидоном 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. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении у пациентов с гиперпролактинемией (в том числе в анамнезе) или риском развития пролактинзависимых опухолей, так как рисперидон может повышать концентрацию пролактина в крови.

#### *Удлинение интервала QT.*

Удлинение интервала QT очень редко наблюдалось в постмаркетинговом периоде. Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона пациентам с известными кардиоваскулярными заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардий, нарушением электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия) так как это может увеличить риск аритмогенного эффекта; и при одновременном применении с препаратами, увеличивающими интервал QT.

#### *Судороги*

Известна способность типичных нейролептиков снижать порог судорожной готовности, поэтому следует с осторожностью назначать рисперидон пациентам с эпилепсией.

#### *Приапизм*

Вследствие блокады  $\alpha$ -адренорецепторов рисперидон может вызывать приапизм.

#### *Нарушение терморегуляции*

Антипсихотические препараты могут вызывать нарушение регуляции температуры тела. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Рисперидон пациентам с состояниями, которые могут способствовать повышению температуры тела, к которым относятся интенсивная физическая нагрузка, обезвоживание организма, воздействие высоких температур, или одновременно применяющим препараты с антихолинэргической 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 Рисперидон, и должны быть приняты предупреждающие меры.

#### *Дети и подростки*



Перед назначением препарата Рисперидон 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 препарата может улучшить контроль влияния седации на внимание подростков и детей. Применение рисперидона было связано со средним увеличением массы тела и индекса массы тела. Изменение 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 оценка наличия экстрапирамидных симптомов и других расстройств движения.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Во время лечения препаратом не рекомендуется управлять транспортными средствами, а также механизмами, работа с которыми связана с повышенной концентрацией внимания.

#### **Форма выпуска**

Раствор для приема внутрь 1 мг/мл.

По 30, 100 мл во флакон темного стекла с полиэтиленовой или полипропиленовой крышкой навинчиваемой, или навинчиваемой с контролем первого вскрытия, или с системой «нажать-повернуть».

На флаконы наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению и шприцем дозирующим помещают в пачку из картона.

Допускается вложение адаптера в каждую пачку

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

124511

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения:**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

**Производитель:**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

**Организация, принимающая претензии потребителей:**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

Тел./факс (8332) 65-46-64, 65-35-10

E-mail: kachestvo-s@k-ff.ru

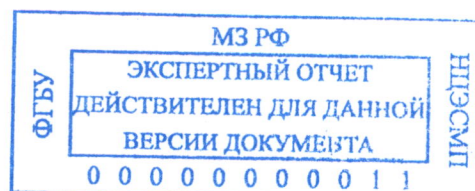
www.k-ff.ru

Генеральный директор

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»



С.Н. Федотовский



124511