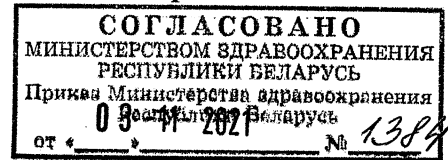


4191 - 2017

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства**Рисполепт®****Торговое название:** РИСПОЛЕПТ®**Международное непатентованное название:** рисперидон**Химическая формула:** 3-[2-[4-(6-фторо-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4H-пиридо[1,2-a] пиримидин-4-он**Форма выпуска:** раствор для приема внутрь**Состав**

Активный компонент: рисперидон, 1 мг/1 мл

Неактивные компоненты: винная кислота, бензойная кислота, натрия гидроксид и вода очищенная.

Описание

Бесцветный прозрачный раствор

Фармакотерапевтическая группа: прочие антипсихотические средства.**Код АТХ:** N05AX08**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Рисперидон представляет собой селективный моноаминергический антагонист с уникальными свойствами. Он характеризуется высокой аффинностью к серотониновым 5-HT₂ и дофаминовым D₂ рецепторам. Кроме того, рисперидон связывается с альфа₁-адренергическими рецепторами, и, с меньшей аффинностью, с H₁-гистаминовыми и альфа₂-адренергическими рецепторами. Рисперидон не обладает тропностью к холиновым рецепторам. Хотя рисперидон является мощным антагонистом D₂ рецепторов, что позволяет ему снижать продуктивную симптоматику при шизофрении, он вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует катаlepsию, чем классические антипсихотические препараты. Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину может способствовать уменьшению экстрапирамидного побочного эффекта и расширить терапевтическую активность препарата на негативные и аффективные симптомы шизофрении.

Фармакокинетика*Всасывание*

После приема внутрь рисперидон полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, с достижением максимальной концентрации в плазме через 1-2 ч. Абсолютная биодоступность рисперидона после приема внутрь составляет 70% (CV=25%). Относительная биодоступность после приема внутрь рисперидона в форме таблеток составляет 94% (CV=10%) при сравнении с рисперидоном в форме раствора. У большинства пациентов равновесное состояние рисперидона достигается в течение суток. Равновесное состояние 9-гидроксирисперидона достигается через 4-5 дней приема препарата.

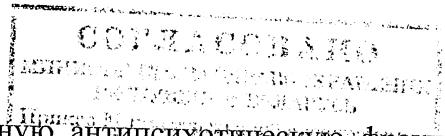
Распределение

Рисперидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и альфа₁ кислым гликопротеином. Связывание с белками плазмы рисперидона составляет 90%, 9-гидроксирисперидона - 77%.

Метаболизм и выведение

Рисперидон метаболизируется при участии изофермента CYP2D6 с образованием 9-гидроксирисперидона, который обладает аналогичным рисперидону фармакологическим действием.

4191 - 2017



Рisperидон и 9-гидроксириперидон составляют активную антипсихотическую фракцию. Изофермент CYP2D6 подвержен генетическому полиморфизму. У пациентов с интенсивным метаболизмом, опосредованным изоферментом CYP2D6, рisperидон быстро превращается в 9-гидроксириперидон, в то время как у пациентов со слабым метаболизмом, опосредованным изоферментом CYP2D6, данная трансформация происходит гораздо медленнее. Хотя у пациентов с интенсивным метаболизмом концентрация рisperидона ниже, а концентрация 9-гидроксириперидона выше, чем у пациентов со слабым метаболизмом, суммарная фармакокинетика рisperидона и 9-гидроксириперидона (активной антипсихотической фракции) после однократных или многократных приемов препарата у пациентов с интенсивным и со слабым опосредованным CYP2D6 метаболизмом аналогична.

Другим путем метаболизма рisperидона является N-дезалкилирование. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рisperидон в клинически значимых концентрациях, как правило, не вызывает существенного ингибирования метаболизма лекарственных препаратов, подвергающихся биотрансформации изоферментами системы P450, включая CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Через неделю после начала приема препарата 70% дозы выводится с мочой и 14% - с каловыми массами. В моче рisperидон вместе с 9-гидроксириперидоном составляют 35-45% дозы. Остальное количество составляют неактивные метаболиты. После приема внутрь у пациентов с психозом рisperидон выводится из организма с $T_{1/2}$ около 3 часов. $T_{1/2}$ 9-гидроксириперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 часа.

Линейность/нелинейность

В рамках диапазона терапевтических доз концентрации рisperидона в плазме пропорциональны дозе.

Пожилые пациенты, пациенты с нарушениями функции печени и почек

После однократного приема рisperидона у пациентов пожилого возраста отмечалось увеличение концентраций активной антипсихотической фракции в плазме в среднем на 43%, длительности $T_{1/2}$ на 38%, и снижение клиренса на 30%.

У взрослых со среднетяжелой почечной недостаточностью клиренс активной фракции составлял ~48% клиренса у молодых здоровых взрослых. У взрослых с тяжелой почечной недостаточностью клиренс активной фракции составлял ~31% клиренса у молодых здоровых взрослых. Период полувыведения составлял 16,7 часа у молодых здоровых взрослых, 24,9 часа у взрослых со среднетяжелой почечной недостаточностью (или примерно в 1,5 раза больше, чем у молодых здоровых взрослых), и 28,8 часа у взрослых с тяжелой почечной недостаточностью (или примерно в 1,7 раза больше, чем у молодых здоровых взрослых).

У пациентов с печеночной недостаточностью концентрации рisperидона в плазме не отличались от нормальных, однако средняя концентрация свободной фракции рisperидона увеличивалась на 37,1%.

У взрослых со среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточностью не отмечалось существенных различий клиренса при приеме внутрь и периода полувыведения активной фракции по сравнению с параметрами молодых здоровых взрослых.

Педиатрическая популяция

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

Пол, раса и статус курения

При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено очевидного влияния пола, расы или статуса курения на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.

Показания к применению

- Предназначен для терапии психозов;
- предназначен для терапии связанных с биполярным расстройством маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени;
- предназначен для краткосрочной (до 6 недель) терапии непрекращающейся агрессии у пациентов с обусловленной болезнью Альцгеймера деменцией средней и тяжелой степени, не поддающейся нефармакологическим методам коррекции, и в случаях наличия риска причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам;
- предназначен для краткосрочной (до 6 недель) симптоматической терапии непрекращающейся агрессии при расстройстве поведения у детей с возраста 5 лет и подростков со сниженной интеллектуальной функцией или с умственной отсталостью, диагностированной в соответствии с критериями DSM-IV, при которой в силу тяжести агрессии или иного деструктивного поведения требуется медикаментозное лечение. Фармакотерапия должна быть частью более широкой программы терапии, включающей психосоциальную помощь и образовательные мероприятия. Рисперидон должен назначаться специалистом в области детской неврологии и детской и подростковой психиатрии или врачом, хорошо знакомым с лечением расстройства поведения у детей и подростков.

Способ применения и дозировка

Дозировка

Шизофрения

Взрослые

Препарат Рисполепт® можно принимать один или 2 раза в сутки.

Начинать терапию рисперидоном следует с дозы 2 мг/сут. На второй день дозу можно увеличить до 4 мг. В дальнейшем можно продолжать прием этой же дозы или индивидуально корректировать ее при необходимости. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 4-6 мг в сутки. У некоторых пациентов может быть оправдано более медленное повышение дозы и более низкие начальная и поддерживающая дозы.

На дозах выше 10 мг/сут не наблюдалось более высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами, кроме того, на них возможно появление экстрапирамидных симптомов. Поскольку безопасность доз выше 16 мг/сут не изучалась, дозы выше этого уровня применять не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуется начинать с дозы 0,5 мг 2 раза в сутки. Эту дозу можно индивидуально корректировать с шагом 0,5 мг 2 раза в сутки до 1 - 2 мг 2 раза в сутки.

Дети

В связи с отсутствием данных об эффективности рисперидон не рекомендуется применять у детей младше 18 лет с психозом.

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Взрослые

Препарат Рисполепт® следует принимать 1 раз в сутки, начиная с дозы 2 мг рисперидона. По показаниям эту дозу можно корректировать не менее чем через 24 ч с шагом 1 мг в сутки. Для

4191 - 2017

оптимизации индивидуальной эффективности и переносимости рisperидон можно применять в адаптируемых дозах от 1 до 6 мг в сутки. Применение препарата в дозах выше 6 мг в сутки у пациентов с маниакальными эпизодами не изучалось.

Как и для любой другой симптоматической терапии, целесообразность продолжения терапии препаратом Рисполепт® следует регулярно оценивать и подтверждать.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая стартовая доза составляет 0,5 мг 2 раза в сутки. Дозу можно индивидуально увеличивать на 0,5 мг 2 раза/сут до 1-2 мг 2 раза/сут. В связи с ограниченным опытом применения препарата у пожилых пациентов, необходимо соблюдать осторожность.

Дети

В связи с отсутствием данных об эффективности рisperидон не рекомендуется применять у детей младше 18 лет с биполярным расстройством.

Непрекращающаяся агрессия у пациентов с деменцией средней и тяжелой степени, обусловленной болезнью Альцгеймера

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,25 мг 2 раза в сутки. Эту дозу при необходимости можно индивидуально увеличивать на 0,25 мг 2 раза в сутки, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 мг 2 раза в сутки. Однако некоторым пациентам показаны дозы до 1 мг 2 раза в сутки.

При непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, препарат Рисполепт® не следует применять дольше 6 недель. Во время лечения следует часто и регулярно проводить оценку состояния пациента и необходимость продолжения терапии.

Расстройство поведения

Дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет

Для пациентов с массой тела 50 кг и более рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг раз в сутки. При необходимости эту дозу можно увеличивать на 0,5 мг в сутки, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной является доза 1 мг в сутки. Однако у некоторых пациентов эффективен прием по 0,5 мг в сутки, тогда как другим требуется увеличение дозы до 1,5 мг в сутки. Для пациентов с массой тела менее 50 кг рекомендованная начальная доза составляет 0,25 мг раз в сутки. При необходимости эту дозу можно увеличивать на 0,25 мг в сутки, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной является доза 0,5 мг в сутки. Однако у некоторых пациентов эффективен прием по 0,25 мг в сутки, тогда как другим требуется увеличение дозы до 0,75 мг в сутки.

Как и для любой другой симптоматической терапии, целесообразность продолжения терапии препаратом Рисполепт® следует регулярно оценивать и подтверждать.

В связи с отсутствием опыта применения, препарат Рисполепт® не рекомендован детям младше 5 лет с этим расстройством.

Нарушение функции почек и печени

По сравнению со взрослыми с нормальной функцией почек у пациентов с нарушением функции почек снижена способность к выведению активной антипсихотической фракции. У пациентов с нарушением функции печени отмечено увеличение концентрации свободной фракции рisperидона в плазме крови.

Независимо от показания, пациентам с нарушением функции почек или печени следует вдвое снизить начальную дозу и вдвое медленнее проводить увеличение дозы.

В этих группах пациентов препарат Рисполепт® следует применять с осторожностью.

Способ применения

4191 - 2017

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО СПРАВОСУДИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

Препарат Рисполепт® предназначен для приема внутрь. Прием пищи не влияет на всасывание препарата Рисполепт®.

Прекращение приема препарата рекомендуется проводить постепенно. После резкого прекращения приема антипсихотических препаратов в высоких дозах острые симптомы отмены, включая тошноту, рвоту, потливость и бессонницу, наблюдались очень редко (см. раздел «Побочное действие»). Кроме того, сообщалось о возможности рецидивирования психотических симптомов и развитии расстройств с непроизвольными движениями (таких как акатизии, дистонии и дискинезии).

Перевод с терапии другими антипсихотическими препаратами

В начале терапии препаратом Рисполепт® рекомендуется постепенно отменять предшествующую терапию. При этом, если пациенты переводятся с терапии депо-формами антипсихотических препаратов, то терапию препаратом Рисполепт® при наличии медицинской целесообразности рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии противопаркинсоническими препаратами.

Побочное действие

Далее приведены все нежелательные лекарственные реакции, которые наблюдались в ходе клинических исследований и опыта постмаркетингового применения рисперидона, классифицированные по категориям частоты, которые были рассчитаны на основании данных, полученных из клинических исследований препарата Рисполепт®. Использовались следующие термины и категории частот: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В пределах каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

Класс систем органов	Нежелательная лекарственная реакция					
	Частота					
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Инфекции и инвазии		Пневмония, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей, синусит, инфекция мочевых путей, инфекция уха, грипп	Инфекция дыхательных путей, цистит, инфекция глаза, тонзиллит, опихомикоз, флегмона, местная инфекция, вирусная инфекция, акародерматит	Инфекция		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Нейтропения, снижение количества лейкоцитов, тромбоцитопения, анемия, снижение гематокрита, снижение количества эозинофилов	Агранулоцитоз ^c		
Нарушения со стороны			Гиперчувствительность	Анафилактическая реакция ^c		

иммунной системы						
Эндокринные нарушения		Гиперпролактинемия ^a		Неадекватная секреция антидиуретического гормона, наличие глюкозы в моче		
Нарушения метаболизма и питания		Повышение массы тела, повышенный аппетит, сниженный аппетит	Сахарный диабет ^b , гипергликемия, полидипсия, снижение массы тела, анорексия, повышение уровня холестерина в крови	Водная интоксикация ^c , гипогликемия, гиперинсулинемия ^c , повышение уровня триглицеридов в крови	Диабетический кетоацидоз	
Нарушения со стороны психики	Инсомния ^d	Нарушение сна, возбуждение, депрессия, тревога	Мания, состояние спутанности сознания, снижение либидо, нервозность, ночной кошмар	Уплощенный аффект, аноргамия, сомнамбулизм, нарушение пищевого поведения во время сна, кататония		
Нарушения со стороны нервной системы	Седация/сомноленция, паркинсонизм ^d , головная боль	Акатизия ^d , дистония ^d , головокружение, дискинезия ^d , тремор	Поздняя дискинезия, ишемия головного мозга, отсутствие ответа на стимуляцию, потеря сознания, сниженный уровень сознания, судороги ^d , синкопе, психомоторная гиперактивность, нарушение равновесия, нарушение координации, постуральное головокружение, нарушение внимания, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия	Злокачественный нейролептический синдром, цереброваскулярное расстройство, диабетическая кома, дрожание головы		
Нарушения со стороны глаза		Нарушение четкости зрения, конъюнктивит	Фотофобия, сухость глаза, повышенное слезоотделение, гиперемия глаза	Глаукома, нарушение движений глаза, роторный нистагм, образование корок на краю века, синдром дряблой радужки (интраоперационный) ^c		

Нарушения со стороны уха и лабиринта			Вертиго, тиннитус, боль в ухе			
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	Фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, нарушение проведения, удлинение электрокардиографического интервала QT, брадикардия, отклонения электрокардиографических показателей, ощущение сердцебиений	Синусовая аритмия, синдром постуральной ортостатической тахикардии		
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы	Легочная эмболия, венозный тромбоз		
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной полости и органов средостения		Одышка, фаринголарингеальная боль, кашель, носовое кровотечение, заложенность носа	Аспирационная пневмония, застой в легких, заложенность дыхательных путей, хрипы, свистящее дыхание, дисфония, респираторное нарушение	Синдром апноэ во сне, гипервентиляция		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, дискомфорт в животе, рвота, тошнота, запор, диарея, диспепсия, сухость во рту, зубная боль	Недержание кала, фекалома, гастроэнтерит, дисфагия, метеоризм	Панкреатит, кишечная непроходимость, отечность языка, хейлит	Илеус	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь, эритема	Крапивница, зуд, алопеция, гиперкератоз, экзема, сухость кожи, изменение цвета кожи, акне, себорейный дерматит, нарушение со стороны кожи, патологические изменения кожи	Лекарственная токсикодермия, перхоть	Ангионевротический отек	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз ^с
Нарушение со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		Мышечные спазмы, болезненность скелетных мышц, боль в спине, артралгия	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, аномальное положение тела, тугоподвижность сустава, отек сустава, мышечная слабость, боль в шее	Рабдомиолиз		
Нарушения со стороны		Недержание мочи	Поллакиурия, задержка мочи, дизурия			

4191 - 2017

почек и мочевых путей						
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния				Синдром отмены препарата у новорожденного ^c		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы			Эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, аменорея, нарушение менструального цикла ^d , гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, болезненность молочной железы, дискомфортные ощущения в молочной железе, выделения из влагалища	Приапизм ^c , задержка менструации, нагрубание молочной железы, увеличение молочной железы, выделения из молочной железы		
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата		Отек ^d , лихорадка, боль в грудной клетке, астения, утомляемость, боль	Отек лица, озноб, повышение температуры тела, нарушение походки, жажда, дискомфорт в груди, плохое самочувствие, нарушение самочувствия, дискомфорт	Гипотермия, снижение температуры тела, похолодание конечностей, синдром отмены препарата, уплотнение ^c		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности трансаминаз, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности ферментов печени	Желтуха		
Травмы, отравления и осложнения процедур		Падение	Боль, связанная с процедурой			

- Гиперпролактинемия в некоторых случаях может быть причиной появления гинекомастии, нарушений менструального цикла, аменореи, ановуляции, галактореи, нарушения фертильности, снижения либидо, эректильной дисфункции.
- В ходе плацебо-контролируемых исследований сахарный диабет был зарегистрирован у 0,18% участников, получавших рisperидон, по сравнению с частотой 0,11% в группе плацебо. Общая частота во всех клинических исследованиях составила 0,43% у всех пациентов, получавших рisperидон.
- Не наблюдалось в клинических исследованиях препарата Рисполепт[®], но наблюдалось в ходе постмаркетингового применения рisperидона.
- Экстрапирамидные нарушения могут быть следующими: **паркинсонизм** (гиперсекреция слюны, ригидность скелетных мышц, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу шестеренки, брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, мышечное напряжение, акинезия, ригидность затылочных мышц, ригидность мышц, паркинсоническая походка и нарушение глабеллярного рефлекса, паркинсонический тремор в покое), **акатизия** (акатизия, беспокойство,

гиперкинезия и синдром беспокойных ног), тремор, **дискинезия** (дискинезия, мышечная судорога, хореоатетоз, атетоз и миоклонусы), дистония. К **дистонии** относятся: дистония, гиперто-ния, кривошея, произвольные сокращения мышц, мышечная контрактура, блефароспазм, движения глазных яблок, паралич языка, спазм лицевых мышц, ларингоспазм, миотония, опи-стотонус, спазм ротоглотки, изгиб туловища в сторону большего сокращения мышц, спазм мышц языка и тризм. Следует отметить, что в перечень включен более широкий спектр симп-томов, которые необязательно имеют экстрапирамидное происхождение. К **инсомнии** отно-сятся инициальная инсомния, интрасомническое расстройство. К **судорогам** относятся боль-шие судорожные припадки. К **нарушениям менструального цикла** относятся нерегулярные менструации, олигоменорея. К **отекам** относятся анасарка, периферические отеки и мягкий отек.

Нежелательные явления, отмеченные при применении лекарственных форм палиперидона

Палиперидон является активным метаболитом rispидона, поэтому профили нежелательных реакций для этих соединений (включая как оральные, так и инъекционные лекарственные формы) актуальны друг для друга. Помимо вышеуказанных нежелательных реакций при при-менении препаратов палиперидона были отмечены следующие нежелательные реакции, кото-рые, как можно ожидать, будут развиваться и при терапии препаратом Рисполепт®.

Нарушения со стороны сердца

Синдром постуральной ортостатической тахикардии

Эффекты, характерные для данного класса препаратов

Как и в случае с другими антипсихотическими препаратами, в период постмаркетингового применения rispидона очень редко отмечались случаи удлинения интервала QT. Среди дру-гих эффектов, характерных для класса антипсихотических препаратов, удлиняющих QT ин-тервал, наблюдались желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахи-кардия, внезапная смерть, остановка сердца и пируэтная тахикардия.

Венозная тромбоэмболия

При использовании антипсихотических препаратов наблюдались случаи венозной тромбоэм-болии, включая легочную эмболию и случаи тромбоза глубоких вен (частота неизвестна).

Увеличение массы тела

В ряде плацебо-контролируемых исследований длительностью от 6 до 8 недель проводилось сопоставление долей пациентов с шизофренией, получавших препарат Рисполепт® или пла-цебо, у которых наблюдалось увеличение массы тела на 7% и более, при этом было выявлено статистически значимое увеличение частоты случаев избыточного набора веса в группе паци-ентов, получавших препарат Рисполепт® (18%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (9%). В ряде плацебо-контролируемых исследований длительностью 3 недели, про-веденных у взрослых пациентов с острым маниакальным состоянием, частота случаев увели-чения массы тела на 7% и более при оценке в конечной точке была сопоставимой в группах, получавших препарат Рисполепт® (2,5%) и плацебо (2,4%), и немного более высокой в группе, получавшей активный препарат контроля (3,5%).

В длительных исследованиях, проведенных в популяции детей и подростков с кондуктивным и другими расстройствами поведения, увеличение массы тела после 12 месяцев терапии со-ставляло в среднем 7,3 кг. Ожидаемое увеличение массы тела у нормальных детей в возрасте 5-12 лет составляет 3-5 кг в год. В возрасте с 12 до 16 лет величина прибавки составляет 3-5 кг в год у девочек, в то время как мальчики набирают около 5 кг в год.

Дополнительная информация, относящаяся к особым популяциям пациентов

Далее описаны нежелательные лекарственные реакции, с более высокой частотой наблюда-лись среди пожилых пациентов с деменцией или детей, чем во взрослой популяции:

4191 - 2017

Пожилые пациенты с деменцией

В ходе клинических исследований нежелательные лекарственные реакции транзиторная ишемическая атака и инсульт у пожилых пациентов с деменцией регистрировались с частотой 1,4% и 1,5% соответственно. Кроме того, у пожилых пациентов с деменцией с частотой 5% и более и, по крайней мере, вдвое большей частотой, чем в других популяциях взрослых, регистрировались следующие нежелательные лекарственные реакции: инфекция мочевых путей, периферические отеки, апатия и кашель.

Педиатрическая популяция

В целом, предполагается что типы нежелательных реакций у детей будут аналогичны наблюдаемым у взрослых.

У детей (в возрасте от 5 до 17 лет) с частотой 5% и более, и, по крайней мере, вдвое большей частотой, чем в клинических исследованиях у взрослых, наблюдались следующие нежелательные лекарственные реакции: сомноленция/седация, утомляемость, головная боль, повышение аппетита, рвота, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа, боль в животе, головокружение, кашель, лихорадка, диарея и энурез.

Влияние длительной терапии риспериδοном на половое созревание и рост изучено недостаточно (см. раздел «Меры предосторожности», подраздел «Применение у детей»).

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях

Важное значение имеют сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения пользы/рисков лекарственного средства. Специалистам здравоохранения предлагается сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

Противопоказания

Непереносимость активного вещества или любого из вспомогательных компонентов препарата.

Передозировка

Симптомы

Как правило, наблюдаемые симптомы передозировки представляли собой результат усиления известных фармакологических эффектов рисперидонона. К ним относились сонливость и седативный эффект, тахикардия и гипотензия, а также экстрапирамидные симптомы. Наблюдались удлинение интервала QT и судороги. При комбинированной передозировке препарата Рисполепт® и пароксетина отмечались случаи пируэтной желудочковой тахикардии.

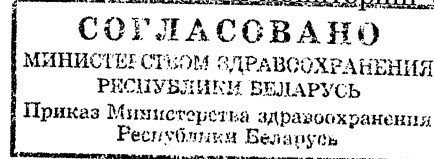
В случае острой передозировки следует учесть возможность употребления нескольких препаратов.

Терапия

Следует обеспечить и поддерживать проходимость дыхательных путей, достаточную оксигенацию и вентиляцию. Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и прием активированного угля вместе со слабительным следует проводить только в случае, если препарат был принят не более 1 ч назад. Следует немедленно начать сердечно-сосудистый мониторинг, в том числе, непрерывный электрокардиографический мониторинг возможных аритмий.

4191 - 2017

Специфического антидота для препарата Рисполепт® не существует. Поэтому следует проводить соответствующую симптоматическую терапию. При гипотензии и циркуляторном коллапсе следует применять соответствующую терапию, например, внутривенное введение жидкостей и/или симпатомиметиков. В случае ярко выраженных экстрапирамидных симптомов следует вводить антихолинергические средства. Тщательное наблюдение и мониторинг следует продолжать до восстановления пациента.



Меры предосторожности

Пожилые пациенты с деменцией

Повышенная смертность у пожилых пациентов с деменцией

По результатам мета-анализа 17 контролируемых клинических исследований, проведенных у пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные антипсихотические препараты, в том числе, препарат Рисполепт®, был отмечен повышенный риск смертности по сравнению с плацебо. Среди получавших препарат Рисполепт® пациентов, принимавших участие в плацебо-контролируемых исследованиях, смертность составила 4% по сравнению с 3,1% среди получавших плацебо. Отношение шансов (95% точный доверительный интервал) составляло 1,21 (0,7; 2,1). Средний возраст (диапазон) умерших пациентов составлял 86 лет (диапазон 67-100). По данным, полученным из двух больших обсервационных исследований, было показано, что пожилые люди с деменцией, получающие традиционные антипсихотические препараты, также подвержены несколько увеличенному риску по сравнению с не получающими терапию. Для достоверной оценки точной величины риска данных недостаточно, а причина увеличения риска неизвестна. Степень, в которой повышение смертности может быть обусловлено антипсихотическими препаратами, а не особенностями данной группы пациентов, не определена.

Совместное применение с фуросемидом

В плацебо-контролируемых исследованиях препарата Рисполепт® у пациентов пожилого возраста с деменцией при одновременном применении фуросемида и рисперидона наблюдалась повышенная смертность (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 среди пациентов, получавших рисперидон совместно с фуросемидом, наблюдалось в ходе 2 из 4 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, кроме того, не отмечено последовательной модели причин смерти. Тем не менее, следует соблюдать особую осторожность, и при выборе терапии учитывать риски и преимущества применения этой комбинации или комбинаций с другими мощными диуретиками. Перед назначением необходимо тщательно оценивать соотношение риска и пользы. Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики вместе с рисперидоном. Независимо от лечения, дегидратация является общим фактором риска смертности, и ее следует тщательно контролировать у пациентов пожилого возраста с деменцией.

Цереброваскулярные нежелательные явления (CVAE)

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимающих некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных побочных эффектов примерно в 3 раза. По результатам анализа сводных

данных 6 плацебо-контролируемых исследований с препаратом Рисполепт®. В которых принимали участие в основном пациенты пожилого возраста с деменцией (в возрасте более 65 лет), было показано, что цереброваскулярные нежелательные явления (серьезные и несерьезные) наблюдались у 3,3% (33/1009) пациентов, получавших рисперидон, и у 1,2% (8/712) пациентов, получавших плацебо. Соотношение рисков (95% точный доверительный интервал) составляло 2,96 (1,34, 7,50). Механизм увеличения риска неизвестен. Увеличение риска не исключается и при применении других антипсихотических препаратов, а также в других популяциях пациентов. Препарат Рисполепт® следует с осторожностью применять у пациентов с факторами риска развития инсульта.

Риск возникновения цереброваскулярных нежелательных явлений гораздо выше у пациентов со смешанной или сосудистой деменцией, по сравнению с пациентами с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Поэтому рисперидон не следует применять у пациентов с деменцией любого типа, кроме обусловленной болезнью Альцгеймера.

Врачам следует оценивать соотношение риска и пользы применения препарата Рисполепт® у пациентов пожилого возраста с деменцией, принимая во внимание прогностические факторы риска инсульта у каждого пациента. Пациентов и лиц, ухаживающих за ними, следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о признаках и симптомах цереброваскулярных явлений, например, внезапной слабости или онемении в области лица, рук или ног, а также нарушениях речи и зрения. В таких случаях следует немедленно использовать все возможные варианты терапии, включая прекращение приема рисперидона.

Препарат Рисполепт® следует использовать только для кратковременного лечения непрекращающейся агрессии у пациентов с обусловленной болезнью Альцгеймера средней и тяжелой деменцией, в качестве дополнения к нефармакологическим методам коррекции, в случае их неэффективности или ограниченной эффективности, и в случае риска причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам.

Следует регулярно проводить осмотр пациентов и оценку необходимости продолжения терапии.

Ортостатическая гипотензия

В результате альфа-блокирующей активности рисперидона у некоторых пациентов возможно развитие (ортостатической) гипотензии, особенно в период начального подбора дозы. На фоне одновременного применения антигипертензивных препаратов в постмаркетинговом периоде наблюдалось клинически значимая гипотензия. Препарат Рисполепт® необходимо с осторожностью применять у пациентов с диагностированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, нарушениями проводимости сердечной мышцы, дегидратацией гиповолемией или цереброваскулярным заболеванием), в этих случаях необходимо постепенное снижение дозы (в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозировка»). В случае возникновения гипотензии рекомендуется снизить дозу.

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

На фоне терапии антипсихотическими препаратами, в том числе, препаратом Рисполепт®, наблюдались случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. В ходе постмаркетингового наблюдения агранулоцитоз наблюдался очень редко (у <1/10000 пациентов).

У пациентов, у которых в анамнезе есть указания на случаи клинически значимого снижения количества лейкоцитов или вызванной лекарственными препаратами лейкопении/нейтропении, следует контролировать эти показатели в первые месяцы терапии и отменять препарат

Рисполепт® при первых признаках клинически значимого снижения количества лейкоцитов при отсутствии других этиологических факторов этого явления.

Пациентов с клинически значимой нейтропенией следует внимательно наблюдать на предмет повышения температуры тела или других признаков инфекции и немедленно начинать терапию при появлении таких признаков. У пациентов с тяжелой нейтропенией (количеством абсолютных нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$) терапию препаратом Рисполепт® следует прекратить и контролировать количество лейкоцитов до восстановления.

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные симптомы

Терапия лекарственными препаратами, являющимися антагонистами дофаминовых рецепторов, ассоциируется с индукцией поздней дискинезии, характеризующейся ритмическими, непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или лица. Появление экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. В случае появления признаков и симптомов поздней дискинезии следует прекратить терапию всеми антипсихотическими препаратами.

Экстрапирамидные симптомы и психостимуляторы

Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих психостимуляторы (например, метилфенидат) и рисперидон одновременно, так как экстрапирамидные симптомы могут возникнуть при корректировке доз одного или двух препаратов. Необходимо рассмотреть возможность плавной отмены терапии одним или двумя препаратами (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

На фоне терапии антипсихотическими препаратами были зарегистрированы случаи развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), с гипертермией, ригидностью мышц, вегетативными нарушениями, измененным сознанием и повышением уровней креатинфосфокиназы в сыворотке. Кроме того, могут наблюдаться миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. В таких случаях следует прекратить терапию любыми антипсихотическими препаратами, включая препарат Рисполепт®.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

При назначении антипсихотических препаратов, в том числе, препарата Рисполепт®, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви врачам следует взвесить риски в сравнении с преимуществами. На фоне терапии рисперидоном возможно ухудшение течения болезни Альцгеймера. Обе группы пациентов характеризуются повышенным риском развития нейролептического злокачественного синдрома, а также повышенной чувствительностью к антипсихотическим препаратам; эти пациенты исключались из клинических исследований. Проявления этой повышенной чувствительности, помимо экстрапирамидных симптомов, могут включать спутанность, оглушенность, постуральную неустойчивость с частыми падениями.

Гипергликемия и сахарный диабет

На фоне терапии препаратом Рисполепт® наблюдались случаи развития гипергликемии, сахарного диабета и ухудшения течения ранее диагностированного сахарного диабета. В некоторых случаях перед этим наблюдалось увеличение массы тела, что могло быть предрасполагающим фактором. Очень редко регистрировалась связь с кетоацидозом и редко – с диабетической комой. Клиническое наблюдение следует проводить в соответствии с рекомендациями по применению используемого антипсихотического препарата. У пациентов, получающих любые антипсихотические препараты, в том числе, препарат Рисполепт®, следует контролировать появление признаков гипергликемии (например, полидипсии, полиурии, полифагии и

слабости), а пациентов с сахарным диабетом следует регулярно наблюдать для исключения ухудшения контроля уровня глюкозы в крови.

Избыточная прибавка массы тела

При терапии препаратом Рисполепт® наблюдалась значительная прибавка массы тела. Следует регулярно контролировать массу тела.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия является частым побочным эффектом терапии препаратом Рисполепт®. Пациентам с побочными эффектами, которые могут быть связаны с повышенным уровнем пролактина (например, гинекомастией, нарушениями менструального цикла, ановуляцией, нарушениями фертильности, снижением либидо, эректильной дисфункцией и галактореей), рекомендуется проводить измерения уровня пролактина в плазме крови.

В исследованиях, проведенных на культурах тканей, было показано, что пролактин может стимулировать рост клеток в новообразованиях молочной железы человека. Хотя до сих пор в клинических и эпидемиологических исследованиях не было выявлено четкой связи с применением антипсихотических препаратов, рекомендуется с осторожностью использовать их у пациентов с соответствующим анамнезом. Препарат Рисполепт® следует с осторожностью применять у пациентов с гиперпролактинемией и возможно пролактин-зависимыми опухолями.

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT очень редко наблюдалось в постмаркетинговом периоде. Как и в случае других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона пациентам с диагностированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, семейным анамнезом удлинения интервала QT, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемией, гипомagneмией), поскольку это может способствовать увеличению риска аритмогенного эффекта; а также при совместном применении с препаратами, способствующими удлинению интервала QT.

Судороги

Препарат Рисполепт® следует с осторожностью применять у пациентов с наличием в анамнезе судорог или других состояний, которые могут способствовать снижению порога судорожной готовности.

Приапизм

В результате альфа-адреноблокирующих эффектов при приеме рисперидона может возникать приапизм.

Регуляция температуры тела

При терапии антипсихотическими лекарственными средствами нарушается способность организма снижать центральную температуру тела. При применении препарата Рисполепт® у пациентов, которые будут находиться в условиях, способствующих повышению центральной температуры тела, например, перенося интенсивную физическую нагрузку, подвергаясь воздействию высокой температуры окружающей среды, получая сопутствующие лекарственные препараты с антихолинергической активностью, или у которых возможно развитие обезвоживания, рекомендуется соответствующая терапия.

Противорвотный эффект

В доклинических исследованиях с рисперидоном наблюдался противорвотный эффект. У человека этот эффект может маскировать признаки и симптомы передозировки некоторыми лекарственными средствами или таких состояний, как кишечная непроходимость, синдром Рея и новообразование головного мозга.

Нарушение функции почек и печени

По сравнению со взрослыми с нормальной функцией почек, у пациентов с нарушением функции почек снижена способность к выведению активной антипсихотической фракции. У пациентов с нарушением функции печени наблюдается увеличение концентрации свободной фракции рисперидона в плазме крови (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Венозная тромбоземболия

При применении антипсихотических лекарственных препаратов наблюдались случаи венозной тромбоземболии (ВТЭ). Поскольку у пациентов, получающих антипсихотические препараты, часто присутствуют приобретенные факторы риска развития венозной тромбоземболии, до начала и в ходе терапии препаратом Рисполепт® следует выявить все возможные факторы риска венозной тромбоземболии, и предпринять возможные профилактические меры.

Интраоперационный синдром дряблой радужки

При проведении операции по поводу катаракты у пациентов, получавших лекарственные препараты - антагонисты альфа-1а-адренергических рецепторов, в том числе, препарат Рисполепт®, наблюдался интраоперационный синдром дряблой радужки (IFIS) (см. раздел «Побочное действие»).

Интраоперационный синдром дряблой радужки может способствовать увеличению риска глазных осложнений как в ходе операции, так и после нее. Перед операцией хирургу следует сообщить о применении в настоящее время или ранее лекарственных препаратов - антагонистов альфа-1а-адренергических рецепторов. Потенциальная польза прекращения терапии альфа-1-блокаторами перед операцией по удалению катаракты не установлена, и ее следует сопоставить с риском прекращения антипсихотической терапии.

Применение у детей

Прежде чем назначить рисперидон ребенку или подростку с расстройством поведения, ему следует провести полное обследование для исключения медицинских и социальных причин агрессивного поведения, например, боли или несоответствующих требований, предъявляемых окружением.

В связи с возможным влиянием на способность к обучению в этой популяции следует тщательно контролировать седативный эффект рисперидона. Изменение времени приема рисперидона может оптимизировать влияние седативного эффекта на характеристики внимания у детей и подростков.

На фоне терапии рисперидоном возможно увеличение средних значений массы тела и индекса массы тела (ИМТ). Рекомендуется проводить взвешивание до начала терапии и регулярно в ходе терапии. Изменения роста, наблюдавшиеся в долгосрочных открытых дополнительных исследованиях, не выходили за рамки ожидаемых возрастных норм. Влияние длительной терапии рисперидоном на половое созревание и рост изучено недостаточно.

В связи с возможным влиянием длительной гиперпролактинемии на рост и половое созревание детей и подростков, следует регулярно проводить эндокринологический осмотр с измерением роста, веса, оценкой полового созревания, контролем менструального цикла и других связанных с пролактином проявлений.

По результатам небольшого постмаркетингового обсервационного исследования было показано, что дети, получавшие рисперидон в возрасте от 8 до 16 лет, были, в среднем, на 3,0-4,8 см выше сверстников, не получавших антипсихотические препараты. Это исследование было недостаточно мощным для определения того, оказала ли терапия рисперидоном какое-либо влияние на окончательный рост взрослого человека, или результат был связан с непосредственным влиянием рисперидона на рост костей, или с влиянием основного заболевания на

рост костей, или с лучшим контролем основного заболевания, что привело к увеличению линейного роста.

В ходе терапии рисперидоном необходимо проводить регулярное обследование на предмет выявления экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Препараты, способствующие увеличению длительности интервала QT

Как и в случае других антипсихотических препаратов, рекомендуется с осторожностью применять рисперидон одновременно с лекарственными средствами, которые характеризуются способностью увеличивать длительность интервала QT, например, антиаритмическими средствами (хинидином, дизопирамидом, прокаинамидом, амиодароном, соталолом), трициклическими антидепрессантами (например, амитриптилином), тетрациклическими антидепрессантами (например, мапротилином), некоторыми антигистаминными средствами, другими антипсихотическими средствами и некоторыми противомаларийными средствами (например, хинином и мефлохином), а также с препаратами, способствующими нарушению баланса электролитов (гипокалиемии, гипомагниемии), развитию брадикардии, или подавляющими метаболизм рисперидона в печени. Этот список является примерным и не исчерпывающим.

Препараты центрального действия и алкоголь

Рисперидон следует с осторожностью применять в сочетании с другими соединениями центрального действия, особенно с этанолом, опиатами, антигистаминными препаратами и бензодиазепинами из-за повышенного риска седативного эффекта.

Леводопа и агонисты дофамина

Препарат Рисполепт® может снижать эффективность леводопы и других агонистов дофамина. В случае необходимости приема данной комбинации, особенно в терминальной стадии болезни Паркинсона, следует назначать наименьшую эффективную дозу каждого из препаратов.

Психостимуляторы

Совместное применение психостимуляторов (например, метилфенидат) и рисперидона может привести к появлению экстрапирамидных симптомов при изменении одного или двух препаратов (см. раздел «Меры предосторожности»).

Лекарственные средства с гипотензивным эффектом

При применении рисперидона совместно с антигипертензивными препаратами в постмаркетинговом периоде наблюдалась клинически значимая артериальная гипотензия.

Палиперидон

Не рекомендовано одновременное применение препарата Рисполепт® для приема внутрь с палиперидоном, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, и такая комбинация может способствовать увеличению системной экспозиции активной антипсихотической фракции.

Фармакокинетические взаимодействия

Прием пищи не влияет на всасывание препарата Рисполепт®.

Рисперидон метаболизируется преимущественно CYP2D6, и в меньшей степени CYP3A4. Как рисперидон, так и его активный метаболит 9-гидроксирисперидон являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp). Вещества, которые изменяют активность CYP2D6, или вещества, сильно ингибирующие или индуцирующие активность CYP3A4 и/или P-gp, могут влиять на фармакокинетику активной антипсихотической фракции рисперидона.

Сильные ингибиторы CYP2D6

При одновременном применении препарата Рисполепт® с сильным ингибитором CYP2D6 возможно увеличение концентраций рисперидона в плазме, и в меньшей степени - активной антипсихотической фракции. При применении более высоких доз сильного ингибитора CYP2D6 (например, пароксетина, см. далее) возможно повышение концентраций активной антипсихотической фракции рисперидона. Ожидается, что аналогичным образом влиять на концентрации рисперидона в плазме могут другие ингибиторы CYP2D6, такие как хинидин. При начале или прекращении одновременной терапии пароксетином, хинидином или другим сильным ингибитором CYP2D6, особенно в более высоких дозах, врачу следует корректировать дозировку препарата Рисполепт®.

Ингибиторы CYP3A4 и/или P-gp

При одновременном применении препарата Рисполепт® с сильным ингибитором CYP3A4 и/или P-gp возможно существенное повышение концентраций активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. При начале или прекращении одновременной терапии итраконазолом или другим сильным ингибитором CYP3A4 и/или P-gp врачу следует корректировать дозировку препарата Рисполепт®.

Индукторы CYP3A4 и/или P-gp

При одновременном применении препарата Рисполепт® с сильным индуктором CYP3A4 и/или P-gp возможно снижение концентраций активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. При начале или прекращении одновременной терапии карбамазепином или другим сильным индуктором CYP3A4 и/или P-gp врачу следует корректировать дозировку препарата Рисполепт®. Эффект индукторов CYP3A4 зависит от времени, и для достижения максимального эффекта может потребоваться не менее 2 недель после начала терапии. И наоборот, при прекращении терапии индуктором CYP3A4 для уменьшения его эффекта может потребоваться не менее 2 недель.

Препараты, характеризующиеся высоким связыванием с белками

При одновременном применении препарата Рисполепт® с препаратами, характеризующимися высоким связыванием с белками, не наблюдалось клинически значимого вытеснения каждого из препаратов из связей с белками плазмы.

При использовании сопутствующего препарата следует ознакомиться с соответствующей инструкцией о его применении для получения информации о пути метаболизма и возможной необходимости коррекции дозировки.

Педиатрическая популяция

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых. Актуальность этих результатов в педиатрической популяции неизвестна.

При одновременном применении психостимуляторов (например, метилфенидата) с препаратом Рисполепт® у детей и подростков не отмечено влияния на фармакокинетику и эффективность препарата Рисполепт®.

Примеры

Примеры лекарственных средств, которые потенциально могут взаимодействовать с рисперидоном, приведены далее.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику рисперидона

Антибактериальные препараты:

- Эритромицин, умеренный ингибитор CYP3A4 и P-gp, не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.
- Рифампицин, сильный индуктор CYP3A4 и P-gp, снижает концентрации активной антипсихотической фракции в плазме.

Антихолинэстеразные средства:

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

Противоэпилептические средства:

- Карбамазепин, сильный индуктор CYP3A4 и P-гр, снижают концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. Аналогичный эффект может наблюдаться, например, при применении фенитоина и фенобарбитала, которые также являются индукторами фермента печени CYP3A4 и P-гликопротеина.
- Топирамат умеренно снижал биодоступность рисперидона, но не влиял на биодоступность активной антипсихотической фракции. Следовательно, это взаимодействие вряд ли будет иметь клиническое значение.

Противогрибковые средства:

- При применении итраконазола, сильного ингибитора CYP3A4 и P-гр, в дозе 200 мг в сутки, отмечалось увеличение концентраций активной антипсихотической фракции в плазме примерно на 70%, при приеме рисперидона в дозах от 2 до 8 мг в сутки.
- При применении кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A4 и P-гр, в дозе 200 мг в сутки отмечалось увеличение в плазме концентраций рисперидона и снижение концентраций 9-гидроксирисперидона.

Антипсихотические средства:

- Фенотиазины могут способствовать увеличению в плазме концентраций рисперидона, но не активной антипсихотической фракции.

Противовирусные средства:

- Ингибиторы протеаз: данные формальных исследований отсутствуют; однако, поскольку ритонавир является сильным ингибитором CYP3A4 и слабым ингибитором CYP2D6, ритонавир и усиленные ритонавиром ингибиторы протеаз потенциально могут способствовать повышению концентраций активной антипсихотической фракции рисперидона.

Бета-блокаторы:

- Некоторые бета-блокаторы могут способствовать повышению концентраций в плазме рисперидона, но не активной антипсихотической фракции.

Блокаторы кальциевых каналов:

- Верапамил, умеренный ингибитор CYP3A4 и ингибитор P-гр, может способствовать увеличению концентрации рисперидона и активной антипсихотической фракции в плазме.

Препараты, влияющие на желудочно-кишечный тракт:

- Антагонисты H₂-рецепторов: циметидин и ранитидин, являющиеся слабыми ингибиторами CYP2D6 и CYP3A4, повышали биодоступность рисперидона, но в отношении активной антипсихотической фракции этот эффект лишь немного превышал пороговое значение.

СИОЗС и трициклические антидепрессанты:

- Флуоксетин, сильный ингибитор CYP2D6, увеличивает в плазме концентрацию рисперидона и в меньшей степени – активной антипсихотической фракции.
- Пароксетин, сильный ингибитор CYP2D6, увеличивает концентрации в плазме рисперидона, и, в меньшей степени, на дозировках до 20 мг в сутки, - активной антипсихотической фракции. Тем не менее, на более высоких дозах пароксетина возможно увеличение концентраций активной антипсихотической фракции.

- Трициклические антидепрессанты могут способствовать увеличению в плазме концентраций рисперидона, но не антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона или антипсихотической фракции.
- Сертралин, слабый ингибитор CYP2D6, и флувоксамин, слабый ингибитор CYP3A4, в дозах до 100 мг в сутки, не вызывают клинически значимых изменений концентраций антипсихотической фракции рисперидона. Тем не менее, на дозах сертралина или флувоксамина выше 100 мг в сутки возможно увеличение концентраций антипсихотической фракции рисперидона.

Влияние рисперидона на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Противоэпилептические средства:

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику вальпроата или топирамата.

Антипсихотические средства:

- Арипипразол, субстрат CYP2D6 и CYP3A4: при применении рисперидона в таблетках или инъекциях не отмечалось влияния на фармакокинетику арипипразола и его активного метаболита, дегидроарипипразола.

Гликозиды наперстянки:

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

Литий:

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику лития.

Одновременное применение рисперидона и фуросемида

- Информация об увеличении смертности среди пожилых пациентов с деменцией, одновременно получавших фуросемид, представлена в разделе «Меры предосторожности».

Беременность, лактация и фертильность

Беременность

Соответствующие данные об использовании рисперидона в период беременности отсутствуют. В исследованиях на животных не было выявлено тератогенного эффекта рисперидона, но наблюдались другие виды токсических воздействий на репродуктивную функцию. Потенциальный риск у человека неизвестен.

Новорожденные, подвергшиеся воздействию антипсихотических препаратов (в том числе, препарата Рисполепт®) в течение третьего триместра беременности, подвергаются риску нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или симптомы отмены, которые могут различаться по степени тяжести и продолжительности после родов. Имеются сообщения о возбуждении, снижении или повышении мышечного тонуса, треморе, сонливости, нарушении функции дыхания или затруднениях при кормлении. Поэтому новорожденных следует внимательно наблюдать.

Препарат Рисполепт® не следует использовать в период беременности без настоящей необходимости. При необходимости прекращения приема препарата при беременности, отмену препарата следует проводить постепенно.

Лактация

В исследованиях у животных рисперидон и 9-гидроксирисперидон проникали в грудное молоко. Кроме того, было продемонстрировано, что рисперидон и 9-гидроксирисперидон в не-

4191 - 2017

больших количествах проникают в грудное молоко у человека. Данные о нежелательных реакциях у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют. Поэтому вопрос о грудном вскармливании должен решаться с учетом возможного риска для ребенка.

Фертильность

Как и другие лекарственные средства - антагонисты D2-дофаминовых рецепторов, препарат Рисполепт® способствует увеличению уровня пролактина. Гиперпролактинемия способствует угнетению гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса, что приводит к снижению секреции гонадотропина гипофиза. Это, в свою очередь, способствует подавлению репродуктивной функции в результате нарушения синтеза гонадных стероидов у женщин и мужчин. В доклинических исследованиях значимых эффектов не наблюдалось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Рисполепт® может незначительно или умеренно влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами в связи с возможностью эффектов в отношении нервной системы и зрения (см. раздел «Побочное действие»). Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока не будет оценена их индивидуальная чувствительность к препарату.

Упаковка

По 30 или 100 мл препарата во флакон темного стекла с навинчивающейся крышкой. Флакон, градуированную пипетку и инструкцию по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 15 °С до 30 °С в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок годности

3 года.

Не применять после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Производство, упаковка и выпускающий контроль:

Янссен Фармацевтика Н.В., Беерсе,

Турнхаутсвег, 30, В-2340, Бельгия.

Владелец регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, Россия, Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

