

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «17» февраля 2016 г.
№ N000676

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Рисполепт®**

Торговое название

Рисполепт®

Международное непатентованное название

Рисперидон

Лекарственная форма

Раствор для приема внутрь 1 мг/мл, 30 мл

Состав

1 мл раствора содержит

активное вещество – рисперидон 1.0 мг

вспомогательные вещества: кислота винная, кислота бензойная, натрия гидроксид, вода очищенная.

Описание

Бесцветный прозрачный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Психотропные препараты. Нейролептики (антипсихотики). Нейролептики другие. Рисперидон.

АТХ N05AX08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Рисперидон после перорального приема полностью абсорбируется, достигая максимальных концентраций в плазме через 1-2 часа. Пища не оказывает влияния на абсорбцию препарата, поэтому рисперидон можно назначать независимо от приема пищи.

Рисперидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и

альфа₁- гликопротеином. Рисперидон на 88 % связывается белками плазмы, 9-гидроксирисперидон – на 77 %.

Равновесная концентрация рисперидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидроксирисперидона достигается через 4-5 дней. Концентрация рисперидона в плазме пропорциональна дозе препарата (в пределах терапевтических доз).

Рисперидон метаболизируется ферментом цитохром Р-450 СYP2D6 до 9-гидроксирисперидона, который обладает аналогичным рисперидону фармакологическим действием. Рисперидон и 9-гидроксирисперидон составляют активную антипсихотическую фракцию. Другим путем метаболизма рисперидона является N-дезалкилирование.

После перорального приема у больных с психозом рисперидон выводится из организма с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) около 3 часов. $T_{1/2}$ 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляют 24 часа.

Через неделю приема препарата 70% дозы выводится с мочой, 14% – с калом. В моче рисперидон и 9-гидроксирисперидон составляют 35-45% дозы. Остальное количество составляют неактивные метаболиты.

Исследование однократного приема препарата выявило более высокую концентрацию в плазме и более медленное выведение у пожилых и у пациентов с почечной недостаточностью. Концентрации рисперидона в плазме у пациентов с печеночной недостаточностью были нормальными.

Фармакодинамика

Рисполепт[®] – антипсихотическое средство, производное бензизоксазола, оказывает также седативное, противорвотное и гипотермическое действие.

Рисполепт[®] – это селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5-HT₂ и дофаминергическим D₂-рецепторам. Рисполепт[®] связывается также с α₁-адренергическими рецепторами и, несколько слабее, с H₁-гистаминергическими и α₂-адренергическими рецепторами. Рисполепт[®] не обладает тропностью к холинергическим рецепторам. *Антипсихотическое действие* обусловлено блокадой D₂-дофаминергических рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. *Седативное действие* обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; *противорвотное действие* – блокадой дофаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; *гипотермическое действие* – блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса.

Рисполепт[®] 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.

Показания к применению

Рисполепт® показан:

- для лечения шизофрении у взрослых
- для лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у взрослых
- для краткосрочного лечения (до 6 недель) стойкой агрессивности у пациентов с умеренно выраженной и тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера, которая не поддается лечению нейфармакологическими методами, а также в случае риска причинения вреда себе или окружающим
- для краткосрочного симптоматического лечения (до 6 недель) стойкой агрессивности при расстройствах поведения у детей старше 5 лет и подростков с умственной деятельностью ниже среднего уровня или умственной отсталостью, диагностированной в соответствии с критериями Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (DSM-IV), у которых тяжесть агрессивности или других расстройств социального поведения требует медикаментозного лечения.

Медикаментозное лечение необходимо проводить в комплексе с психосоциальной и педагогической помощью. Рисполепт® должен назначаться детским неврологом, детским или подростковым психиатром или врачом, имеющим опыт лечения расстройств поведения у детей и подростков.

Способ применения и дозы

Шизофрения

Взрослые

Рисполепт® можно принимать один раз в день или два раза в день.

Пациентам следует начать с дозы рисперидона 2 мг/день. На второй день дозировка может быть увеличена до 4 мг. В дальнейшем дозировку можно оставить без изменений или, в случае необходимости, корректировать индивидуально. У большинства пациентов положительный результат отмечается при дозировках в диапазоне от 4 до 6 мг. Некоторым пациентам может потребоваться более медленное увеличение дозы препарата, а также более низкая начальная и поддерживающая доза.

Дозы выше 10 мг/день не показали лучшую эффективность по сравнению с более низкими дозами и могут вызвать рост числа случаев экстрапирамидных симптомов. Не рекомендуется назначать препарат в дозах выше 16 мг/день, поскольку безопасность таких доз не оценивалась.

Не рекомендуется принимать препарат детям до 18 лет.

Пожилые

Рекомендована начальная доза 0,5 мг два раза в день. Эта доза может подвергаться индивидуальной корректировке с ежедневным увеличением на 0,5 мг два раза в день до 1-2 мг два раза в день.

Маниакальные эпизоды при биполярных расстройствах

Взрослые

Рисполепт® следует принимать один раз в день, начиная с 2 мг рисперидона. Корректировка дозы, если она показана, должна производиться с интервалом

не менее 24 часов и с увеличением дозировки на 1 мг в день. Рисполепт® можно принимать в гибких дозировках в диапазоне от 1 до 6 мг в день, чтобы оптимизировать уровень эффективности и переносимости для каждого пациента. У пациентов с маниакальными эпизодами ежедневные дозы рисперидона выше 6 мг не оценивались.

Как и другие варианты симптоматического лечения, длительное использование препарата Рисполепт® требует оценки и подтверждения необходимости в продолжении лечения на постоянной основе.

Не рекомендуется принимать препарат детям до 18 лет.

Пожилые

Рекомендована начальная доза 0,5 мг два раза в день. Эта доза может подвергаться индивидуальной корректировке с ежедневным увеличением на 0,5 мг два раза в день до 1-2 мг два раза в день. Так как клинический опыт у пожилых пациентов ограничен, следует проявлять осторожность.

Постоянная агрессивность у пациентов с деменцией средней и тяжёлой степени при болезни Альцгеймера.

Рекомендована начальная доза 0,25 мг два раза в день. В случае необходимости возможна индивидуальная корректировка данной дозировки с увеличением на 0,25 мг два раза в день, не чаще чем через день. Оптимальная доза для большинства пациентов – 0,5 мг два раза в день. Однако некоторым пациентам может потребоваться дозировка до 1 мг два раза в день.

У пациентов с постоянной агрессивностью при деменции, связанной с болезнью Альцгеймера, Рисполепт® не следует использовать более 6 недель. В ходе лечения следует часто и регулярно проводить оценку состояния пациентов, а также пересматривать необходимость в продолжении лечения.

Не рекомендуется принимать препарат детям до 18 лет.

Расстройства поведения

Дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет.

Для пациентов с массой тела 50 кг и более рекомендована начальная доза 0,5 мг один раз в день. В случае необходимости возможна индивидуальная корректировка данной дозировки с увеличением на 0,5 мг один раз в день, не чаще чем через день. Оптимальная доза для большинства пациентов – 1 мг один раз в день. Однако у некоторых пациентов может отмечаться положительный эффект в дозе 0,5 мг один раз в день, в то время как другим может потребоваться доза 1,5 мг один раз в день. Для пациентов с массой тела < 50 кг рекомендована начальная доза 0,25 мг один раз в день. В случае необходимости возможна индивидуальная корректировка данной дозировки с увеличением на 0,25 мг один раз в день, не чаще чем через день. Оптимальная доза для большинства пациентов – 0,5 мг один раз в день. Однако у некоторых пациентов может отмечаться положительный эффект при дозе 0,25 мг один раз в день, в то время как другим может потребоваться доза 0,75 мг один раз в день.

Как и другие варианты симптоматического лечения, длительное использование препарата Рисполепт® требует оценки и подтверждения необходимости в продолжении лечения на постоянной основе.

Рисполепт® не рекомендован для использования у детей в возрасте младше 5 лет, поскольку опыт использования данного препарата у детей в возрасте младше 5 лет с данным заболеванием отсутствует.

Почечная и печёночная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью будет снижена способность к выведению активной нейролептической фракции по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции печени будет отмечаться рост плазменной концентрации свободной фракции рисперидона.

Вне зависимости от показаний, у пациентов с почечной или печёночной недостаточностью начальная и последующие дозы должны быть снижены наполовину, а увеличение дозы должно проводиться медленнее.

В этих группах пациентов Рисполепт® следует использовать с осторожностью.

Способ применения

Препарат Рисполепт® предназначен для перорального применения. Пища не влияет на всасывание препарата Рисполепт®.

Отмену препарата следует проводить постепенно. Острые симптомы отмены, в том числе тошнота, рвота, потливость, бессонница отмечались очень редко после резкой отмены высоких доз антипсихотических лекарственных средств (см. раздел «Побочные действия»). Также могут наблюдаться рецидивы психотических симптомов, и отмечались расстройства в виде появления непроизвольных движений (например, акатизия, дистония и дискинезия).

Переход с других антипсихотических средств

При возникновении медицинской необходимости, рекомендуется постепенное прекращение предыдущего лечения и начало терапии препаратом Рисполепт®. Также, при возникновении медицинской необходимости перевода пациентов с антипсихотических средств пролонгированного действия, терапию препаратом Рисполепт® следует начать вместо следующей запланированной инъекции. Необходимость продолжения приема существующих противопаркинсонических лекарственных средств следует периодически пересматривать.

Побочные действия

Побочные эффекты препарата Рисполепт® в терапевтических дозах приведены с распределением по частоте и системно-органным классам. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$ случаев), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$ случаев), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$ случаев), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ случаев), очень редко ($< 1/10000$ случаев) и неизвестной частоты.

Очень часто

- бессонница
- седация/сонливость, паркинсонизм (слюнотечение, скелетно-мышечная неподвижность, ригидность по типу «зубчатого колеса», брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, скованность в мышцах, акинезия, затылочная ригидность, мышечная ригидность, отклонения в походке, отклонение глабеллярного рефлекса, тремор (в т.ч. тремор покоя)), головная боль

Часто

- пневмония, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции уха, грипп
- гиперпролактинемия
- увеличением массы тела, повышение аппетита, снижением аппетита
- нарушение сна, возбуждение, депрессия, беспокойство
- акатизия (включая беспокойство, гиперкинезию, синдром беспокойных ног), дистония (в том числе гипертония, спазм шеи, непроизвольные мышечные сокращения, контрактура мышц, блефароспазм, движения глазного яблока, паралич языка, тик, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеальный спазм, плеврототонус, спазм языка, тризм), головокружение, дискинезия (в том числе мышечные сокращения, хореоатетоз, атетоз, миоклонус), тремор
- нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит
- тахикардия
- повышение артериального давления
- одышка, боль в глоточно-гортанной области, кашель, носовое кровотечение, заложенность носа
- боли в животе, дискомфорт в области живота, рвота, тошнота, запор, диарея, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, зубная боль
- сыпь, эритема
- мышечные спазмы, скелетно-мышечная боль, боль в спине, артралгия
- недержание мочи
- отек (в том числе генерализованный отек, периферический отек, мягкий отек), гипертермия, боль в груди, астения, усталость, боль
- слабость

Нечасто

- инфекции дыхательных путей, цистит, инфекции глаза, тонзиллит, оптикомикоз, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, акародерматит
- нейтропения, уменьшение количества белых кровяных клеток, тромбоцитопения, анемия, уменьшение гематокритного показателя, эозинофилия
- гиперчувствительность
- сахарный диабет, гипергликемия, полидипсия, снижение массы тела, анорексия, увеличение концентрации холестерина в крови
- мании, спутанность сознания, снижение либидо, нервозность, кошмары

- поздняя дискинезия, ишемия, отсутствие ответа на раздражители, потеря сознания, подавленное сознание, судороги (в том числе эпилептические судороги), обморок, психомоторная гиперактивность, нарушение равновесия, нарушение координации, постуральное головокружение, рассеянность внимания, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия
- фотофобия, сухость глаз, увеличение слезотечения, окулярная гиперемия
- вертиго, звон в ушах, боль в ухе
- фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, увеличение QT на электрокардиограмме, брадикардия, нарушения на электрокардиограмме, пальпитация
- гипотензия, ортостатическая гипотензия, «приливы» крови
- аспирационная пневмония, отек легких, отек дыхательных путей, хрипы, стерторозное дыхание, дисфония, нарушение дыхательных функций
- недержание кала, фекалома, гастроэнтерит, дисфагия, метеоризм
- крапивница, зуд, алопеция, гиперкератоз, экзема, сухость кожи, обесцвечивание кожи, акне, себорейный дерматит, кожные заболевания
- повышение уровня креатинфосфокиназы, нарушение осанки, скованность суставов, опухание суставов, мышечные спазмы, боль в шее
- поллакиурия, задержка мочи, дизурия
- эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, аменорея, нарушения менструации (в том числе нерегулярные менструации, олигоменорея), гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, боль в груди, дискомфорт в области груди, вагинальные выделения
- отек лица, озноб, повышенная температура тела, озноб, нарушение походки, жажда, дискомфорт в области груди, недомогание, плохое самочувствие, дискомфорт
- увеличение активности трансаминаз, увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение активности ферментов печени

Редко

- инфекции
- агранулоцитоз
- анафилактические реакции
- неадекватная секреция антидиуретического гормона, глюкозурия
- водная интоксикация, гипогликемия, гиперинсулинемия, увеличение концентрации триглицеридов в крови
- аффективное уплощение, аноргазмия
- злокачественный нейрорептический синдром, цереброваскулярные нарушения, диабетическая кома, покачивание головы
- глаукома, нарушение движения глаз, произвольные вращения глазных яблок, образование корки на краях век
- синусовая аритмия
- легочная эмболия, венозный тромбоз
- синдром апноэ во сне, гипервентиляция
- панкреатит, непроходимость кишечника, отек языка, хейлит
- лекарственная сыпь, перхоть

- рабдомиолиз
- синдром отмены у новорожденных, приапизм, задержка менструации, нагрубание молочных желез, увеличение груди, выделения из сосков
- гипотермия, пониженная температура тела, синдром отмены, индукция
- желтуха

Агранулоцитоз, анафилактические реакции, водная интоксикация, гиперинсулинемия, синдром отмены у новорожденных, приапизм, индукция отмечались очень редко в течение постмаркетинговых наблюдений.

Очень редко

- диабетический кетоацидоз
- ангиоэдема

Неизвестной частоты

- интраоперационный синдром дряблой радужки
- кишечная непроходимость

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к рисперидону или другому компоненту этого препарата

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

Как и с другими антипсихотическими препаратами, рекомендуется соблюдать осторожность при назначении рисперидона с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, такими как, антиаритмические средства (например, хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол), трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин), тетрациклический антидепрессант (мапротилин), некоторые антигистамины, другие нейролептики, некоторые противомаларийные (хинин и мефлохин) и препараты, вызывающие электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагниемия), брадикардию, или с лекарственными средствами, ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Приведенный перечень является ориентировочным и не полным.

Лекарственные средства центрального действия и алкоголь

Рисперидон следует использовать с осторожностью при сочетании с другими средствами центрального действия, особенно с алкоголем, опиатами, антигистаминными препаратами и бензодиазепинами, в связи с повышенным риском седативного эффекта.

Агонисты леводопы и допамина

Рисполепт® может угнетать эффект леводопы и других агонистов дофамина. Если принято решение о необходимости применения данной комбинации, в особенности, при конечной стадии болезни Паркинсона, следует назначать самую низкую эффективную дозу.

Лекарственные средства с гипотензивным эффектом

Клинически значимая гипотензия наблюдалась при постмаркетинговом применении рисперидона совместно с антигипертензивными препаратами.

Палиперидон

Совместное применение препарата Рисполепт® для перорального применения с палиперидоном не рекомендуется, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона и совместное применение может привести к аддитивному эффекту активной антипсихотической фракции.

Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой

Пища не влияет на абсорбцию препарата Рисполепт®.

Рисперидон метаболизируется, главным образом, посредством CYP2D6, и в меньшей степени посредством CYP3A4. Рисперидон и его активный метаболит 9-гидроксирисперидон являются субстратами P-гликопротеина (P-gp). Средства, которые изменяют активность CYP2D6, или средства, в значительной степени ингибирующие или индуцирующие деятельность CYP3A4 и/или P-gp, могут влиять на фармакокинетику активной антипсихотической фракции рисперидона.

Сильные ингибиторы CYP2D6

Совместное применение препарата Рисполепт® с сильными ингибиторами CYP2D6 может привести к увеличению плазменных концентраций рисперидона и, в меньшей степени, активной антипсихотической фракции. Более высокие дозы сильного ингибитора CYP2D6 могут привести к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона (например, пароксетин, см. ниже). Ожидается, что другие ингибиторы CYP2D6, такие как хинидин, могут повлиять на плазменные концентрации рисперидона аналогичным образом. При инициации или прекращении совместного применения с пароксетином, хинидином или другими сильными ингибиторами CYP2D6, особенно в высоких дозах, врач должен пересмотреть дозировку препарата Рисполепт®.

Ингибиторы CYP3A4 и/или P-gp

Совместное применение препарата Рисполепт® с сильным ингибитором CYP3A4 и/или P-gp может привести к существенному повышению плазменных концентраций активной антипсихотической фракции рисперидона. При инициации или прекращении совместного применения с итраконазолом или другим сильным ингибитором CYP3A4 и/или P-gp, врач должен пересмотреть дозировку препарата Рисполепт®.

Индукторы CYP3A4 и/или P-gp

Совместное применение препарата Рисполепт® с сильным индуктором CYP3A4 и/или P-gp может привести к существенному понижению плазменных концентраций активной антипсихотической фракции рисперидона. При инициации или прекращении совместного применения с карбамазепином и другим сильным индуктором CYP3A4 и/или P-gp, врач должен пересмотреть дозировку препарата Рисполепт®. Проявление индуцирующего действия CYP3A4 находится в зависимости от времени и, достижение максимального эффекта после введения может занять не менее 2

недель. И наоборот, при прекращении применения, снижение индуцирующего действия СYP3A4 может занять не менее 2 недель.

Средства, высоко связывающиеся с белками

При применении препарата Рисполепт® совместно с лекарственными средствами, высоко связывающимися с белками плазмы, не было обнаружено клинически значимого замещения применяемых препаратов белками плазмы. При использовании совместной терапии, следует изучить инструкцию по медицинскому применению совместно применяемого средства для получения информации о пути метаболизма и возможной необходимости корректировки дозы.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых. Приемлемость результатов этих исследований у детей неизвестна.

Примеры:

Примеры лекарственных средств, которые потенциально могут взаимодействовать или которые продемонстрировали отсутствие взаимодействия с рисперидоном, перечислены ниже:

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику рисперидона

Антибактериальные средства:

- Эритромицин и умеренные ингибиторы СYP3A4 и P-*gp* не изменяют фармакокинетику рисперидона и его активной антипсихотической фракции.
- Рифампицин, сильный индуктор СYP3A4 и индуктор P-*gp* inducer, понижает плазменные концентрации активной антипсихотической фракции.

Антихолинэстеразы:

- Донепезил и галантамин, субстраты СYP2D6 и СYP3A4, не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Противоэпилептические средства:

- Карбамазепин сильный индуктор СYP3A4 и индуктор P-*gp* понижает плазменные концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона. Подобные эффекты могут наблюдаться с, например, фенитоином и фенобарбиталом, которые также индуцируют печеночный фермент СYP3A4 как и P-*gp*.
- Топирамат в незначительной степени уменьшает биодоступность рисперидона, но не активной антипсихотической фракции. Поэтому, маловероятно, что данное взаимодействие имеет клиническую значимость.

Противогрибковые средства:

- Итраконазол, сильный ингибитор СYP3A4 и ингибитор P-*gp*, в дозе 200 мг/день повышал плазменные концентрации активной

антипсихотической фракции примерно на 70% при дозировке рисперидона от 2 до 8 мг/день.

- Кетоконазол, сильный ингибитор CYP3A4 и ингибитор P-gp, в дозе 200 мг/день повышал плазменные концентрации рисперидона и понижал плазменные концентрации 9-гидроксирисперидона.

Антипсихотические средства:

- Фенотиазины могут повышать плазменные концентрации рисперидона, при этом не происходит повышения плазменных концентраций активной антипсихотической фракции.

Противовирусные средства:

- Ингибиторы протеазы: данных официальных исследований нет; однако, так как ритонавир является сильным ингибитором CYP3A4 и слабым ингибитором CYP2D6, ритонавир и усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы потенциально могут повышать концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.

Бета-блокаторы:

- Некоторые бета-блокаторы могут повышать плазменные концентрации рисперидона, при этом не повышая концентрации активной антипсихотической фракции.

Блокаторы кальциевых каналов:

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

Желудочно-кишечные средства:

- Антагонисты H₂-рецепторов: циметидин и ранитидин, слабые ингибиторы CYP2D6 и CYP3A4, повышали биодоступность рисперидона и лишь незначительно активной антипсихотической фракции.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты:

- Флуоксетин, сильный ингибитор CYP2D6, повышает плазменную концентрацию рисперидона, и меньшей степени активной антипсихотической фракции.
- Пароксетин, сильный ингибитор CYP2D6, в дозах до 20 мг/день, повышает плазменные концентрации рисперидона и в меньшей степени активной антипсихотической фракции. Тем не менее, высокие дозы пароксетина могут повысить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона.
- Трициклические антидепрессанты могут повышать плазменные концентрации рисперидона, при этом не повышается концентрация в плазме активной антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.

- Сертралин, слабый ингибитор CYP2D6, и флувоксамин, слабый ингибитор CYP3A4, в дозах до 100 мг/день, не ассоциированы с клинически значимыми изменениями концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона. Однако, дозы сертралина или флувоксамина, превышающие 100 мг/день могут привести к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.

Влияние рисперидона на фармакокинетику других лекарственных средств

Противоэпилептические средства:

- Рисперидон не проявляет клинически значимого эффекта на фармакокинетику вальпроата или топирамата.

Антипсихотики:

- Арипипразол, субстрат CYP2D6 и CYP3A4: рисперидон таблетки или инъекции не влияют на суммарную фармакокинетику арипипразола и его активного метаболита, дегидроарипипразола.

Сердечные гликозиды:

- Рисперидон не проявляет клинически значимого эффекта на фармакокинетику дигоксина.

Литий:

- Рисперидон не проявляет клинически значимого эффекта на фармакокинетику лития.

Совместное применение рисперидона с фуросемидом

- В отношении увеличения смертности у пожилых пациентов с деменцией при совместном применении с фуросемидом см. раздел «Особые указания».

Особые указания

Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами. При шизофрении в начале лечения препаратом Рисполепт® рекомендуется постепенно отменить предыдущую терапию, если это клинически оправдано. При этом если пациенты переводятся с терапии депо формами антипсихотических препаратов, то терапию препаратом Рисполепт® рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость в продолжении текущей терапии противопаркинсоническими препаратами.

Пожилые пациенты, страдающие деменцией

В проведенном мета-анализе 17 контролируемых клинических испытаний, отмечался повышенный риск смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией, принимавших лечение атипичными антипсихотическими средствами, в том числе препаратом Рисполепт® в сравнении с плацебо. В плацебо-контролируемом исследовании с препаратом Рисполепт® в данной популяции, в группе пациентов, принимавших препарат Рисполепт® смертность составила 4% по сравнению с 3.1% в группе плацебо.

Отношение шансов (95% точное значение доверительного интервала) составляло 1.21 (0.7, 2.1). Средний возраст (диапазон) умерших пациентов, составлял 86 лет (диапазон 67-100). Данные двух крупных обсервационных исследований показали, что риск смерти у пожилых пациентов с деменцией, принимавших лечение традиционными нейролептиками по сравнению с пациентами, не принимающими лечения был повышен незначительно. Данных недостаточно, чтобы дать достоверную оценку точной величины риска и причины повышенного риска. Область (Выраженность распространенность), в которой результаты увеличения смертности, обнаруженные в обсервационных исследованиях могут быть обусловлены приемом антипсихотических средств в сравнении с некоторыми характеристиками пациентов не ясны.

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях с некоторыми атипичными антипсихотическими препаратами, в том числе рисперидоном, арипипразолом и оланзапином в группе пациентов с деменцией отмечался примерно в 3 раза более высокий риск цереброваскулярных побочных реакций. Механизм данного повышенного риска неизвестен.

Сопутствующая терапия фуросемидом

Согласно результатам плацебо-контролируемых исследований пероральной терапии препаратом Рисполепт® в популяции пожилых пациентов с деменцией, в группе больных, которые получали фуросемид и рисперидон, уровень смертности был выше (7,3%; средний возраст - 89 лет, диапазон: от 75 до 97 лет), чем в группах пациентов, которые получали только рисперидон (3,1%; средний возраст - 84 года, диапазон: от 70 до 96 лет) или только фуросемид (4,1%; средний возраст - 80 лет, диапазон: 67-90 лет). Повышенные показатели смертности в группах больных, получавших фуросемид и рисперидон, были зарегистрированы в ходе двух из четырех клинических исследований. Патологический механизм, объясняющий эти наблюдения, не установлен, и отчетливая тенденция, связанная с причиной смерти, отсутствует. Тем не менее, перед тем как начать комбинированную терапию фуросемидом и рисперидоном, нужно тщательно взвесить потенциальные риск и пользу этого вида лечения. При комбинированном применении рисперидона с другими диуретиками, увеличения показателей смертности не наблюдалось. Независимо от характера проводимой терапии, дегидратация является общим фактором риска, определяющим уровень смертности. Следовательно, при лечении пожилых пациентов, страдающих деменцией, дегидратации нужно избегать.

Нежелательные явления, связанные с нарушениями мозгового кровообращения

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях наблюдался примерно в 3 раза более высокий риск цереброваскулярных побочных реакций у пациентов с деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотических препаратов. Объединенные данные шести плацебо-контролируемых исследований с препаратом Рисполепт®, в

основном, с участием пожилых пациентов (> 65 лет) с деменцией показали, что цереброваскулярные реакции (серьезные и несерьезные, комбинированные) наблюдались у 3.3% (33/1009) пациентов в группе, применявшей рисперидон и у 1.2% (8/712) пациентов, получавших плацебо. Отношение шансов (95% точный доверительный интервал) составлял 2.96 (1.34, 7.50). Механизм этого повышенного риска, неизвестен. Повышенный риск не может быть исключен при применении других антипсихотических средств или у других групп пациентов. Препарат Рисполепт® следует использовать с осторожностью у пациентов с факторами риска инсульта.

Риск цереброваскулярных побочных реакций был значительно выше у пациентов со смешанной или сосудистой деменцией по сравнению с деменцией Альцгеймера. Таким образом, рисперидон не должен применяться у пациентов с другими типами деменции, отличающимися от болезни Альцгеймера.

Необходимо оценить преимущества и риски использования препарата Рисполепт® у пожилых пациентов с деменцией, принимая во внимание прогностические факторы риска инсульта у отдельного пациента. Пациенты/сиделки должны знать о необходимости незамедлительного обращения к врачу при появлении признаков и симптомов цереброваскулярных побочных реакций, таких как внезапная слабость или онемение лица, рук или ног, или проблем с речью или со зрением. Необходимо незамедлительно рассмотреть все варианты лечения, в том числе, прекращение терапии рисперидоном.

Для лечения устойчивой агрессии у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией Альцгеймера, препарат Рисполепт® следует использовать в течение непродолжительного периода в дополнение к нефармакологическим методам, в случае если последние оказывали ограниченный эффект или были не эффективны, и в случае наличия потенциального риска причинения вреда себе или окружающим.

Необходимо регулярно проводить оценку пациентов, а также, оценивать необходимость продолжения лечения.

Ортостатическая гипотензия

Благодаря альфа-адреноблокирующему действию, рисперидон может вызывать (ортостатическую) гипотензию. Риск гипотензии особенно высок в начале терапии. Клинически существенная гипотензия наблюдалась в пострегистрационном периоде при одновременном использовании рисперидона с антигипертензивными препаратами. При лечении пациентов с подтвержденной патологией сердечно-сосудистой системы (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярная болезнь) препарат Рисполепт® следует применять с осторожностью. В таких случаях дозу препарата необходимо повышать постепенно в соответствии с рекомендациями производителя (см. раздел "Дозы и способ применения"). При развитии гипотензии нужно решить вопрос о целесообразности снижения дозы препарата.

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

На фоне терапии некоторыми антипсихотическими препаратами, включая Рисполепт[®], были зарегистрированы отдельные случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. В течение периода пострегистрационного контрольного наблюдения случаи агранулоцитоза наблюдались очень редко (< 1/10000 пациентов).

Пациенты с анамнестическими данными в пользу клинически существенного уменьшения количества лейкоцитов или медикаментозной лейкопении (нейтропении) подлежат тщательному наблюдению в течение первых нескольких месяцев терапии. При первых признаках клинически существенного уменьшения числа лейкоцитов, а также при отсутствии других факторов, способных привести к развитию лейкопении, следует определить целесообразность прекращения терапии препаратом Рисполепт[®]. Состояние пациентов с клинически существенной нейтропенией необходимо тщательно контролировать с целью своевременного выявления лихорадки и других проявлений инфекции. При появлении подобных признаков и симптомов следует безотлагательно начать соответствующее лечение. Больные с тяжелой нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов < 1 x 10⁹/л) должны прекратить прием препарата Рисполепт[®]. Таким пациентам показан мониторинг количества лейкоцитов в крови, который необходимо проводить вплоть до полного исчезновения признаков нейтропении.

Венозная тромбоэмболия

На фоне терапии антипсихотическими препаратами были зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Поскольку у пациентов, получающих антипсихотические препараты, зачастую определяются приобретенные факторы риска ВТЭ, перед началом и во время терапии препаратом Рисполепт[®] нужно идентифицировать все возможные факторы риска ВТЭ и предпринять соответствующие профилактические меры.

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные симптомы (ПД/ЭПС)

Лекарственные препараты, оказывающие антагонистическое влияние на допаминовые рецепторы, в некоторых случаях могут провоцировать позднюю дискинезию, которая проявляется ритмичными произвольными сокращениями мускулатуры, главным образом, языка и (или) лица. Известно, что появление экстрапирамидной симптоматики является фактором, определяющим риск развития поздней дискинезии. При использовании препарата Рисполепт[®] появление экстрапирамидной симптоматики менее вероятно, чем при терапии классическими нейролептиками, поэтому риск развития поздней дискинезии также должен быть ниже. При появлении признаков или симптомов поздней дискинезии показано прекращение терапии всеми антипсихотическими препаратами.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

На фоне терапии некоторыми антипсихотическими препаратами в отдельных случаях наблюдалось развитие злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), который характеризуется гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью функции автономной нервной системы,

нарушением сознания и повышенной концентрацией креатинфосфокиназы в сыворотке крови. К дополнительным клиническим проявлениям можно отнести миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента появляются признаки и симптомы, свидетельствующие о развитии ЗНС, терапию всеми антипсихотическими препаратами, включая препарат Рисполепт[®], необходимо прекратить.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

При назначении антипсихотических препаратов, включая препарат Рисполепт[®], пациентам, страдающим болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), необходимо тщательно взвешивать потенциальные пользу и риск терапии, поскольку для пациентов с такой патологией характерен высокий риск развития злокачественного нейролептического синдрома, а также повышенная чувствительность к антипсихотическим препаратам. Повышенная восприимчивость к антипсихотическим препаратам может проявляться нарушением сознания, оглушением, неустойчивостью с частыми падениями, а также экстрапирамидной симптоматикой.

Гипергликемия и сахарный диабет

На фоне терапии препаратом Рисполепт[®] были зарегистрированы случаи гипергликемии, сахарного диабета и обострения ранее диагностированного диабета. Оценка взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и отклонением в показателях содержания глюкозы в крови затруднена в связи с повышенным фоновым риском развития сахарного диабета у больных шизофренией, а также в связи с увеличением распространенности сахарного диабета в общей популяции. Учитывая наличие этих факторов, взаимосвязь между терапией атипичными антипсихотическими препаратами и нежелательными явлениями, обусловленными гипергликемией, до сих пор окончательно не подтверждена. Всем пациентам, получающим терапию атипичными антипсихотическими препаратами, включая препарат Рисполепт[®], показан мониторинг, направленный на выявление гипергликемии и сахарного диабета (также см. раздел «Побочные действия»).

Прибавка массы тела

На фоне терапии атипичными антипсихотическими препаратами были зарегистрированы случаи существенной прибавки массы тела. Пациентам, получающим препарат Рисполепт[®], рекомендован динамический контроль веса.

Интервал QT

Аналогично терапии другими антипсихотическими препаратами, при использовании препарата Рисполепт[®] необходимо соблюдать осторожность при лечении больных с анамнестическими данными в пользу нарушений сердечного ритма, пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, или электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипомagneмия), так как, они могут повысить риск аритмогенных эффектов, а также больных, которые одновременно получают лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT.

Приапизм

Известно, что лекарственные препараты с альфа-адреноблокирующим действием могут вызывать приапизм. Это нежелательное явление было зарегистрировано на фоне терапии препаратом Рисполепт® в течение периода пострегистрационного контрольного наблюдения (см. раздел «Побочные эффекты»).

Терморегуляция

Антипсихотические препараты могут угнетать способность организма снижать температуру тела. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Рисполепт® пациентам у которых можно ожидать повышение температуры тела (например, интенсивные физические упражнения, действие высокой температуры окружающей среды, сопутствующая терапия препаратами с антихолинергической активностью), а также пациентам с риском дегидратации.

Противорвотное действие

В рамках доклинических исследований для рисперидона был подтвержден противорвотный эффект. Такое действие препарата может маскировать клинические проявления передозировки некоторыми лекарственными средствами, а также такие патологические состояния, как кишечная непроходимость, синдром Рейе и опухоль головного мозга.

Судороги

Аналогично терапии другими антипсихотическими препаратами, при использовании препарата Рисполепт® для лечения пациентов с анамнестическими данными в пользу судорог и любых состояний, сопровождающихся снижением судорожного порога, необходимо соблюдать осторожность.

Интраоперационный синдром дряблой радужки

Интраоперационный синдром дряблой радужки (IFIS) был отмечен при хирургических операциях по удалению катаракты у пациентов, получавших лекарственные средства с эффектом антагонистов альфа1а-адренорецепторов, включая препарат Рисполепт®.

IFIS может увеличивать риск осложнений со стороны глаз в течение и после операции. Информация о текущем и предшествующем использовании лекарственных препаратов с эффектом антагонистов альфа1а-адренорецепторов должна быть предоставлена офтальмохирургу до начала операции. Потенциальные преимущества прекращения альфа1-блокирующей терапии перед операцией на катаракте не были определены и их следует оценивать с учётом риска прекращения терапии нейролептиками.

С осторожностью

Применять с осторожностью при следующих состояниях:

- заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы)
- обезвоживание 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»)
- 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 и период лактации

Дети

Перед назначением рисперидона ребенку или подростку с расстройством поведения необходимо полностью оценить физические и социальные причины агрессивного поведения, такие как боль или несоответствующие требования окружения.

Следует тщательно контролировать проявления седативного эффекта рисперидона в этой группе пациентов из-за возможного влияния на способность к обучению. Изменение времени приема рисперидона может улучшить показатель внимательности и снизить седативный эффект у детей и подростков.

С применением рисперидона связывают среднее увеличение массы тела и индекса массы тела (ИМТ). Рекомендуется проводить измерение веса до начала лечения и регулярный мониторинг веса в процессе терапии. Изменения в росте при проведении долгосрочных открытых исследований были в пределах ожидаемых возрасту норм. Влияние длительного лечения рисперидоном на половое созревание и рост не было должным образом изучено.

Из-за возможного влияния длительной гиперпролактинемии на рост и половое созревание у детей и подростков, необходимо предусмотреть проведение регулярной клинической оценки эндокринологического статуса, в том числе измерение роста, веса, оценку полового созревания, мониторинг менструального функционирования и других потенциальных пролактин-зависимых эффектов.

Также, во время лечения рисперидоном необходимо проводить регулярное обследование на наличие экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств.

Беременность и лактация

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 ЦНС и концентрацию пролактина. Ни в одном из исследований

рисперидон не обладал тератогенным действием. В случае, если женщина принимала антипсихотические препараты (включая Рисполепт®) в третьем триместре беременности, у новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены» различной степени тяжести. Эти симптомы могут включать возбуждение, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Рисполепт® можно применять при беременности только в том случае, если положительный эффект оправдывает возможный риск.

Поскольку рисперидон и 9-гидроксирисперидон проникают в грудное молоко, женщинам, применяющим Рисполепт®, не следует кормить грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Рисполепт® может оказывать воздействие на деятельность, требующую быстрой реакции: больным следует воздержаться от управления автомобилем и выполнения работ с техникой до выяснения их индивидуальной чувствительности к препарату.

Передозировка

Симптомы: сонливость, седация, тахикардия, снижение артериального давления, экстрапирамидные симптомы, удлинение интервала QT, судороги. Двунправленная желудочковая тахикардия отмечалась при совместном приеме повышенной дозы рисперидона и пароксетина.

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

Лечение. Обеспечить свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватного поступления кислорода и вентиляции, сделать промывание желудка (после интубации, если больной без сознания) и назначить активированный уголь вместе со слабительным, проводить мониторинг ЭКГ для выявления возможных аритмий.

Специфического антидота нет, лечение симптоматическое. Снижение артериального давления и коллапс следует устранять внутривенными инфузиями жидкости и/или симпатомиметическими препаратами. В случае развития острых экстрапирамидных симптомов следует назначить м-холиноблокаторы (например, тригексифенидил). Постоянное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до исчезновения симптомов интоксикации.

Форма выпуска и упаковка

По 30 мл препарата во флакон из темного стекла с навинчивающейся крышкой, защищенной от случайного открывания детьми.

По 1 флакону вместе с градуированной пипеткой и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15°С до 30 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять после истечения срока годности препарата.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия

Турнхоутсевег 30, В-2340 Беерсе.

Упаковщик

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

email: DrugSafetyKZ@its.jnj.com