

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВА

### 1. Название лекарства

*Торговое название:* РИСПАКСОЛ®

*Международное непатентованное название:* Рисперидон (*Risperidone*)

### 2. Количественный и качественный состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*активное вещество* – 2 мг или 4 мг рисперидона;

Полный список вспомогательных веществ см. ниже в разделе 6.1.

### 3. Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Описание:*

*таблетки 2 мг* – круглые двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На месте разлома белые;

*таблетки 4 мг* – круглые двояковыпуклые таблетки с риской (на четыре части) на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета. На месте разлома белые.

### 4. Терапевтические показатели

#### 4.1. Показания

- Шизофрения,
- маниакальные эпизоды, обусловленные биполярными расстройствами, средней и тяжелой степени,
- краткосрочное (до 6 недель) симптоматическое лечение непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени, неподдающейся нефармакологическим методам коррекции и при риске причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам,
- краткосрочное (до 6 недель) симптоматическое лечение непрекращающейся агрессии в структуре расстройства поведения у детей от 5 лет с умственной отсталостью, диагностированной в соответствии с DSM-IV, при которой в силу тяжести агрессии или иного деструктивного поведения требуется медикаментозное лечение. Фармакотерапия должна быть частью более широкой программы лечения, в том числе психологических и образовательных мероприятий. Рисперидон должен назначаться специалистом в области детской неврологии и детской психиатрии или врачом, хорошо знакомым с лечением расстройств поведения у детей и подростков.

#### 4.2. Способы применения и дозы

Для приема внутрь. Пища не влияет на всасывание.

##### Шизофрения

*Взрослые*

Таблетки применяют 1-2 раза в сутки.

Начальная доза составляет 2 мг в сутки. На второй день дозу можно увеличить на 2 мг. При необходимости дозу можно не менять или индивидуально корректировать. Для большинства пациентов суточная доза составляет 4-6 мг. Для некоторых пациентов начальная и основная доза могут быть меньше, интервалы при изменении доз – больше.

Дозы свыше 10 мг в сутки не оказывали лучшего действия по сравнению с меньшими дозами и чаще могли вызывать экстрапирамидные симптомы. Безопасность применения доз свыше 16 мг в сутки не установлена, поэтому они не рекомендуются.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг два раза в сутки. Дозу можно корректировать индивидуально, увеличивая на 0,5 мг два раза в сутки до 1-2 мг два раза в сутки.

#### *Пациенты детского возраста*

Не рекомендуется для лечения в случае шизофрении у детей в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности.

### Эпизоды мании при биполярных нарушениях

#### *Взрослые*

Применяется один раз в день, начиная с 2 мг. При необходимости дозу следует увеличивать на 1 мг в день с интервалами в 24 часа. Для оптимизации эффективности и переносимости каждому пациенту можно принимать разные дозы по 1-6 мг в день. Дозы больше 6 мг в день не исследовались у пациентов с эпизодами мании.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг два раза в день. Дозу можно корректировать, постепенно увеличивая на 0,5 мг два раза в день до 1-2 мг два раза в день.

#### *Пациенты детского возраста*

Не рекомендуется для применения в случае биполярной мании у детей в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных по эффективности.

### Постоянная агрессивность у пациентов со средней тяжестью или тяжелой деменцией Альцгеймера.

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,25 мг два раза в сутки. Дозу можно индивидуально увеличивать на 0,25 мг два раза в сутки не чаще, чем каждый второй день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 мг два раза в сутки, однако, некоторым пациентам могут быть необходимы дозы до 1 мг два раза в сутки.

Нельзя применять дольше 6 недель.

Во время лечения следует часто и регулярно обследовать пациентов и повторно оценивать необходимость продолжения лечения.

### Нарушения поведения

#### *Дети и подростки в возрасте с 5 до 18 лет*

Рекомендуемая начальная доза для детей весом  $\geq 50$  кг составляет 0,5 мг раз в день. Дозу при необходимости можно индивидуально корректировать на 0,5 мг раз в день не чаще, чем через день. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 1 мг раз в день, однако некоторым пациентам может быть необходима доза 1,5 мг раз в день.

*Детям с весом <50 кг* рекомендуется начальная доза 0,25 мг раз в день. Дозу при необходимости можно индивидуально корректировать на 0,25 мг раз в день не чаще, чем каждый второй день. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 0,5 мг раз в день, однако некоторым пациентам может быть необходима доза 0,75 мг раз в день.

Также как и при любой симптоматической терапии, следует постоянно оценивать и обосновывать необходимость продолжения применения рисперидона.

Не рекомендуется для применения детям в возрасте до 5 лет в связи с отсутствием опыта применения в этой возрастной группе пациентов с нарушениями поведения.

*Пациентам с нарушением деятельности почек или печени независимо от индикации необходимо наполовину уменьшать начальную и последующие дозы, титрацию которых следует проводить медленнее.*

#### *Переход от других антипсихотических препаратов*

Рекомендуется постепенно прекращать предыдущую терапию, одновременно начиная лечение рисперидоном. В случае замены терапии с антипсихотическими депр-препаратами терапию рисперидоном следует начинать в момент принятия следующей дозы. Периодически следует пересматривать необходимость продолжения применения препаратов для лечения болезни Паркинсона.

*Прекращение применения* следует проводить постепенно. После внезапного прекращения применения больших доз препарата очень редко наблюдаются острые симптомы прекращения применения: тошнота, рвота, потливость и бессонница. Возможно повторное появление психотических симптомов, а также появление произвольного движения (акатизия, дистония и дискинезия).

### **4.3. Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активному веществу и/или к любому вспомогательному веществу препарата;
- непереносимость галактозы, дефицит *Lapp* лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

### **4.4. Предупреждения**

#### ***Пожилые пациенты с деменцией***

##### *Общая смертность*

В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные антипсихотические препараты, в том числе рисперидон, выявлена большая смертность в группе пациентов, получавших рисперидон, чем в группе плацебо.

##### *Одновременное применение фуросемида*

В клинических исследованиях рисперидона у пожилых пациентов с деменцией, получавших фуросемид и рисперидон, выявлена большая смертность по сравнению с пациентами, которые получали только рисперидон или только фуросемид. Одновременное применение рисперидона с другими диуретическими препаратами (главным образом с малой дозой диуретических препаратов тиазида) не вызывало подобного эффекта.

Дегидратация является общим фактором риска смертности, поэтому пожилым пациентам с деменцией следует тщательно избегать дегидратации.

##### *Цереброваскулярные побочные эффекты (ЦВПЭ)*

У пациентов, получавших рисперидон, выявлено приблизительно в три раза большее количество ЦВПЭ (инсульт, транзиторные ишемические приступы, смертельные случаи), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; поэтому рисперидон следует применять с осторожностью пациентам с риском инсульта.

Риск ЦВПЭ был значительно выше у пациентов с деменцией смешанного или васкулярного типа по сравнению с деменцией Альцгеймера. Поэтому пациентов,

у которых отсутствует деменция Альцгеймера, но имеются другие виды деменции, нельзя лечить рисперидоном.

Врачам рекомендуется оценивать риск и пользу от применения рисперидона, принимая во внимание риск возникновения инсульта для каждого пациента. Пациенты и ухаживающий персонал должны незамедлительно сообщать о возможных признаках и симптомах ЦВПЭ, например, внезапной слабости или потере чувствительности лица, рук или ног, а также нарушениях речи или зрения. Следует неотложно оценить все возможности лечения, в том числе прекращение лечения рисперидоном.

Рисперидон следует применять кратковременно для лечения постоянной агрессивности у пациентов с деменцией Альцгеймера тяжелой и средней тяжести только в дополнении к немедикаментозному лечению, которое было частично эффективно или неэффективно, и когда существует риск, угрожающий пациенту или другим.

Следует регулярно обследовать пациентов и оценивать необходимость продолжения применения лекарств.

#### *Ортостатическая гипотензия*

В связи с альфа-блокирующим действием рисперидона возможна ортостатическая гипотензия, особенно в начальный период титрации доз. Выявлена клинически значимая гипотензия при одновременном применении рисперидона и антигипертензивной терапии. Рисперидон следует с осторожностью применять пациентам с установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярные заболевания). Дозу рекомендуется менять постепенно. Если возникает гипотензия, необходимо оценить понижение дозы.

#### *Поздняя дискинезия/экстрапирамидные симптомы (ПД/ЭПС)*

Установлено, что препараты со свойствами блокаторов дофаминовых рецепторов могут вызвать позднюю дискинезию, для которой характерны ритмические произвольные движения, в основном движения языка и/или лица. Проявление экстрапирамидных симптомов является фактором риска поздней дискинезии. При появлении признаков и симптомов поздней дискинезии следует оценить прекращение применения всех антипсихотических препаратов.

#### *Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)*

При применении антипсихотических препаратов сообщается о проявлении ЗНС, который характеризуется гипертермией, мышечной ригидностью, автономной лабильностью, измененным сознанием и повышенным уровнем креатинфосфокиназы в сыворотке. Дополнительными признаками могут быть миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. В этом случае следует прекратить применение всех антипсихотических препаратов, в т. ч. рисперидона.

#### *Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви*

При назначении антипсихотических препаратов, в т. ч. рисперидона, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) врачу следует сравнить риск и пользу. При применении рисперидона возможно обострение болезни Паркинсона. У пациентов обеих групп может быть увеличен риск ЗНС, а также повышенная чувствительность к антипсихотическим препаратам; этих пациентов исключают из клинических исследований. В дополнении к экстрапирамидным симптомам повышенная чувствительность выражается в путанице и притуплении сознания, постуральной нестабильности с частыми падениями.

### *Гипергликемия*

О гипергликемии или обострении существующего сахарного диабета во время лечения рисперидоном сообщается в очень редких случаях. За больными сахарным диабетом и пациентами с фактором риска сахарного диабета рекомендуется соответствующее клиническое наблюдение.

### *Гиперпролактинемия*

Исследования тканевых культур свидетельствуют, что пролактин может способствовать росту клеток опухолей груди человека. Хотя в клинических и эпидемиологических исследованиях не доказана прямая связь с применением антипсихотических препаратов, пациентам с соответствующим анамнезом необходима осторожность. Рисперидон следует применять с осторожностью пациентам, у которых ранее была гиперпролактинемия, и пациентам с возможным пролактинзависимым образованием.

### *Удлинение интервала QT*

Об удлинении интервала QT сообщается очень редко. Также как и в случае применения других антипсихотических препаратов, следует с осторожностью применять рисперидон пациентам с установленными кардиоваскулярными заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией или с нарушением равновесия электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия), т. к. это может увеличить риск аритмогенного действия при одновременном применении препаратов, которые, как известно, удлиняют интервал QT.

### *Судороги*

Рисперидон следует с осторожностью применять пациентам с судорогами или другими нарушениями в анамнезе, которые могут понизить судорожный порог.

### *Приапизм*

Во время применения рисперидона в следствие альфа-адренергической блокады может проявляться приапизм.

### *Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ)*

В связи с применением антипсихотических препаратов получены сообщения о случаях ВТЭ. У пациентов, которых лечат антипсихотическими препаратами, часто могут быть приобретенные факторы риска ВТЭ. Поэтому перед началом лечения и во время лечения рисперидоном следует определить все возможные факторы риска ВТЭ и проводить профилактические мероприятия.

### *Регуляция температуры тела*

Антипсихотическим препаратам присуще неблагоприятное влияние на способность организма понижать температуру тела. Следует с осторожностью назначать рисперидон пациентам, которые подвержены обстоятельствам, повышающим температуру тела, например, большой физической нагрузке, высокой температуре, одновременно принимающим препараты с антихолинергическим действием, а также пациентам, подверженным дегидратации.

#### *Вспомогательные вещества*

Таблетки РИСПАКСОЛ® содержат лактозу. Это лекарство не следует применять пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp* лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Оболочка таблеток РИСПАКСОЛ® 2 мг содержит краситель желтый «солнечный закат» FCF (E 110), который может вызывать аллергические реакции.

#### **4.5. Взаимодействия**

Рекомендуется с осторожностью назначать одновременно с препаратами, которые, удлиняют интервал QT, например, антиаритмическими препаратами Ia класса (хинидин, дизопирамид, прокаинамид), антиаритмическими препаратами III класса (амиодарон, соталол), трициклическими антидепрессантами (например, амитриптилином), тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин), некоторыми антигистаминами препаратами, антипсихотическими препаратами, противомаларийными препаратами (мефлоквином) и препаратами, вызывающими нарушение баланса электролитов.

#### *Влияние на другие препараты*

Следует применять с осторожностью в комбинации с другими веществами центрального действия, особенно с алкоголем, опиатами, противогистаминными препаратами и производными бензодиазепа из-за увеличения седативного риска.

Рисперидон может быть антагонистом леводопы и других агонистов дофамина. Если такая комбинация необходима, особенно в последней стадии болезни Паркинсона, каждый препарат следует назначать в минимальной эффективной дозе.

При одновременном применении рисперидона и антигипертензивных препаратов выявлена гипотензия.

Не выявлено клинически значимое влияние на фармакокинетику лития, валпроата, дигоксина или топирамата.

#### *Влияние других препаратов*

Установлено, что карбамазепин уменьшает концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. Аналогичное действие отмечено при применении рифампицина, фенитоина и фенобарбитала, которые также индуцируют фермент печени CYP 3A4, а также Р-гликопротеин. Врач должен повторно оценить дозу рисперидона в начале или при прекращении применения карбамазепина или других CYP 3A4 ферментов печени/индуктора Р-гликопротеина. Флуоксетин и пароксетин (ингибиторы CYP 2D6) увеличивают концентрацию рисперидона в плазме, но меньше влияют на активную антипсихотическую фракцию. Возможно, что и другие ингибиторы CYP 2D6 (хинидин) подобным образом могут влиять на концентрацию рисперидона в плазме. В начале или при прекращении одновременного применения с флуоксетином или пароксетином врачу необходимо повторно оценить дозу рисперидона.

Верапамил, ингибиторы CYP 3A4 и Р-гликопротеина увеличивают концентрацию рисперидона в плазме.

Галантамин и донепезил клинически существенно не влияют на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Фенотиазин, трициклические антидепрессанты и некоторые бета-блокаторы могут увеличить концентрацию рисперидона в плазме, но не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику

ни рисперидона, ни активной антипсихотической фракции. Циметидин и ранитидин увеличивают биодоступность рисперидона, но биодоступность активной антипсихотической фракции увеличивают незначительно. Эритромицин (ингибитор CYP 3A4) не изменяет фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Комбинированное применение психостимуляторов (метилфенидата) и рисперидона у детей и подростков не изменяло фармакокинетику и эффективность рисперидона.

Одновременное применение фуросемида у пожилых пациентов с деменцией приводило к увеличению смертности.

Одновременное применение рисперидона с его активным метаболитом, палиперидоном, не рекомендуется, т. к. эта комбинация может вызвать большее общее действие активной антипсихотической фракции.

#### **4.6. Применение во время беременности и кормления грудью**

##### *Беременность*

Рисперидон не обладал тератогенностью в исследованиях на животных. Возможный риск для человека не известен. Поэтому его не следует применять, если только это не является жизненно необходимым. Прекращение применения не должно быть внезапным.

##### *Перинатальный период*

У новорожденных возможны проходящие экстрапирамидные симптомы, также повышается риск развития синдрома отмены препарата после применения рисперидона женщиной в последнем триместре беременности. Поэтому, за новорожденными требуется тщательное наблюдение.

##### *Кормление грудью*

В небольшом количестве выделяется в молоко, при этом данные о нежелательных реакциях у новорожденных, получавших материнское молоко, отсутствуют. Поэтому, преимущество грудного кормления следует сравнивать с возможным риском для ребенка.

##### *Дети и подростки*

Перед назначением рисперидона необходимо полно оценить физические и социальные причины агрессивного поведения в этой группе пациентов, например, боль или требования несоответствующей среды.

Возможно влияние на способность учиться, поэтому следует строго контролировать седативное действие в этой группе пациентов. Седативное влияние на внимание можно уменьшить за счет изменения времени применения.

Применение рисперидона связано с увеличением средней массы тела и индекса средней массы тела (ИМТ).

В связи с возможным влиянием длительной гиперпролактинемии на рост и половое созревание детей и подростков необходима регулярная клиническая оценка эндокринологического состояния, следует определять также рост, массу тела, половую зрелость, контролировать менструальный цикл и другое возможное влияние, связанное с пролактином.

Изменение роста во время длительных открытых исследований было в пределах нормы, соответствующей возрасту. Во время длительного лечения влияние на половое созревание и рост не изучалось.

Во время лечения следует регулярно проверять экстрапирамидные симптомы и другие двигательные нарушения.

#### **4.7. Способность влиять на реакции при действиях, требующих внимания**

Обладает небольшим или средним влиянием на нервную систему и зрение. Поэтому не следует управлять автомобилем или обслуживать механизмы, пока не выявлена индивидуальная переносимость.

#### **4.8. Побочные действия**

Чаще встречаемыми (встречаемость  $\geq 10\%$ ) побочными действиями являются паркинсонизм, головные боли и бессонница.

Побочные действия классифицированы соответственно группам систем и органов, а также частоте встречаемости MedDRA: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\,000$ ), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

##### ***Со стороны сердца***

*Часто:* тахикардия.

*Нечасто:* атриовентрикулярная блокада, блокада пучка Гиса, мерцание предсердий, синусоидная брадикардия, сердцебиения.

##### ***Со стороны крови и лимфатической системы***

*Нечасто:* анемия, тромбоцитопения.

*Редко:* гранулоцитопения.

*Неизвестно:* агранулоцитоз.

##### ***Со стороны кровеносной системы***

*Нечасто:* гипотензия, ортостатическая гипотензия, покраснение.

##### ***Со стороны нервной системы***

*Очень часто:* паркинсонизм, головные боли.

*Часто:* акатизия, головокружение, тремор, дистония, сонливость, седация, летаргия, дискинезия.

*Нечасто:* отсутствие реакции на раздражение, потеря сознания, обморок, угнетенное сознание, цереброваскулярные нарушения, приступ транзиторной ишемии, диартрия, нарушения внимания, гиперсомния, ортостатическое головокружение, нарушение равновесия, поздняя дискинезия, нарушения речи, нарушения координации, гипосестезия.

*Редко:* злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), диабетическая кома, цереброваскулярные нарушения, церебральная ишемия, нарушения движений.

##### ***Со стороны глаз***

*Часто:* затуманенное зрение.

*Нечасто:* конъюнктивит, гиперемия глаз, выделения из глаз, отек глаз, сухие глаза, усиленное слезотечение, фотофобия.

*Редко:* пониженная острота зрения, подвижность глаз, глаукома.

##### ***Со стороны ушей и лабиринта***

*Нечасто:* боль в ушах, шум в ушах.

##### ***Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки***

*Часто:* одышка, кровотечение из носа, кашель, заложенный нос, фаринголарингеальные боли.

*Нечасто:* хрипы, пневмония, накопления в дыхательных путях и легких, нарушения дыхания, шумы в легких, дисфония.

*Редко:* синдром апноэ во сне, гипервентиляция.

#### ***Со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Часто:* рвота, понос, запор, тошнота, боли в животе, диспепсия, сухость во рту, дискомфортные ощущения в желудке.

*Нечасто:* дисфагия, гастрит, недержание кала, фекалома.

*Редко:* обструкция кишечника, панкреатит, отек губ, хейлит.

#### ***Со стороны почек и мочевыводящих путей***

*Часто:* энурез.

*Нечасто:* дизурия, недержание мочи, поллакиурия.

#### ***Со стороны кожи и подкожных тканей***

*Часто:* высыпания, эритема.

*Нечасто:* ангионевротический отек, аллергические реакции кожи, зуд, акне, изменение цвета кожи, облысение, себорейный дерматит, сухая кожа, гиперкератоз.

*Редко:* перхоть.

#### ***Со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей систем***

*Часто:* артралгия, боли в спине, боли в конечностях.

*Нечасто:* мышечная слабость, миалгия, боли в горле, опухание суставов, патологическая поза, скованность суставов, мышечные боли в груди.

*Редко:* рабдомиолиз.

#### ***Со стороны эндокринной системы***

*Редко:* нарушенная секреция антидиуретического гормона.

#### ***Со стороны обмена веществ и питания***

*Часто:* усиление или ослабление аппетита.

*Нечасто:* сахарный диабет, анорексия, полидипсия, гипергликемия.

*Редко:* гипогликемия.

*Очень редко:* диабетический кетоацидоз.

*Неизвестно:* водная интоксикация.

#### ***Со стороны иммунной системы***

*Нечасто:* повышенная чувствительность.

*Редко:* повышенная чувствительность к лекарствам.

*Неизвестно:* анафилактическая реакция.

#### ***Со стороны печени и желчевыводящих путей***

*Редко:* желтуха.

#### ***Со стороны репродуктивной системы и груди***

*Нечасто:* аменорея, нарушения детородных функций, нарушение эрекции, нарушение эякуляции, галакторея, гинекомастия, менструальные нарушения, выделения из влагалища.

*Неизвестно:* приапизм.

### ***Со стороны психики***

*Очень часто:* бессонница.

*Часто:* беспокойство, возбудимость, нарушения сна.

*Нечасто:* нарушение концентрации внимания, мания, ослабленное половое влечение, апатия, нервозность.

*Редко:* аноргазмия, заторможенность.

### ***Инфекции и паразитозы***

*Часто:* пневмония, грипп, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей.

*Нечасто:* синусит, вирусная инфекция, инфекция ушей, тонзиллит, целлюлит, воспаление среднего уха, инфекция глаз, локализованная инфекция, акродерматит, инфекция дыхательных путей, цистит, онихомикоз.

*Редко:* хроническое воспаление среднего уха.

### ***Общие нарушения и реакции в месте введения***

*Часто:* пирексия, усталость, периферический отек, астения, боли в груди.

*Нечасто:* отек лица, нарушения походки, патологическое самочувствие, медлительность, болезнь, схожая с гриппом, жажда, ощущение дискомфорта в груди, озноб.

*Редко:* генерализованный отек, гипотермия, синдром отмены лекарства, ощущение холода.

### ***Нарушения во время беременности и перинатального периода***

*Неизвестно:* синдром отмены лекарства у новорожденных.

### ***Исследования***

*Часто:* увеличенный уровень пролактина в крови, увеличение массы тела.

*Нечасто:* удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), отклонения на ЭКГ, повышение уровня трансаминаз, уменьшение количества белых кровяных телец, повышение температуры тела, увеличение количества эозинофильных лейкоцитов, понижение уровня гемоглобина, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови.

*Редко:* понижение температуры тела.

### ***Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)***

*Неизвестно:* венозная тромбоэмболия, в т. ч. лёгочная эмболия и тромбоз глубоких вен.

### ***Действие группы препаратов***

Также как и при применении других антипсихотических препаратов, в случае применения рисперидона сообщается об очень редких случаях удлинения интервала QT. Побочные эффекты других антипсихотических препаратов, удлиняющих интервал QT, связаны с сердцем (желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, внезапная смерть, остановка сердца и пируэтная тахикардия (*torsades de pointes*)).

### ***Увеличение массы тела***

Взрослые больные шизофренией, получавшие рисперидон, часто имели увеличение массы тела  $\geq 7\%$ .

В группе детей и подростков с нарушениями поведения и другими деструктивными нарушениями после 12 месяцев лечения масса тела увеличивалась в среднем на 7,3 кг.

Увеличение массы тела здоровых детей в возрасте 5-12 лет составляет 3-5 кг в год. В возрасте от 12 до 16 лет увеличение массы тела на 3-5 кг в год сохраняется у девочек, в то время как мальчики прибавляют в весе примерно на 5 кг в год.

#### Дополнительная информация об особенных группах

##### *Пожилые пациенты с деменцией*

Приступ транзиторной ишемии и острые цереброваскулярные нарушения являются побочными реакциями, о которых сообщается с частотой встречаемости 1,4 % и 1,5 %. Дополнительно сообщается о следующих побочных реакциях с частотой встречаемости  $\geq 5$  % и по крайней мере в два раза чаще, чем у других групп взрослых пациентов: инфекция мочевыводящих путей, периферический отек, летаргия и кашель.

##### *Пациенты детского и подросткового возраста*

У детей и подростков в возрасте 5-17 лет с частотой встречаемости  $\geq 5$  % по крайней мере в два раза чаще, чем у взрослых, сообщается о следующих побочных реакциях: сонливость/седация, усталость, головные боли, увеличенный аппетит, рвота, инфекция верхних дыхательных путей, заложенный нос, боли в животе, головокружение, кашель, пирексия, тремор, понос и энурез.

Данные постмаркетингового изучения РИСПАКСОЛА<sup>®</sup> свидетельствуют о наличии у него следующих побочных действий:

*со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, дисфагия, сухость во рту, гиперсекреция слюны;

*со стороны психики:* энурез, тревога, нарушение сна, возбуждение, галлюцинации, нарушение слуха;

*со стороны репродуктивной системы и груди:* галакторея, менструальные нарушения;

*со стороны нервной системы:* сонливость, ригидность мышц, мышечная слабость, акатизия, дистония, утяжеление экстрапирамидных заболеваний, гиперкинезия, выпуклые глаза, нейролептический злокачественный синдром, гипертония, тремор;

*со стороны мышечной и соединительной ткани:* дискомфорт конечностей;

*со стороны сердца:* тахикардия;

*со стороны сосудов:* гиперемия;

*со стороны глаз:* затуманенное зрение;

*со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения;

*со стороны почек и мочевыводящей системы:* частое мочеиспускание;

*со стороны кожи и подкожных тканей:* папулезная сыпь, акне, зуд.

#### **4.9. Мероприятия, предпринимаемые при передозировке**

*Симптомы:* сонливость, седация, тахикардия, гипотензия, экстрапирамидные симптомы, удлинение интервала QT и судороги. При передозировке комбинации рисперидона и пароксетина сообщается о пируэтной тахикардии.

В случае острой передозировки следует учитывать возможность одновременной передозировки нескольких препаратов.

*Лечение:* обеспечить проходимость дыхательных путей, достаточную оксигенацию и вентиляцию легких. Если после применения препаратов прошло меньше часа, следует оценить необходимость промывания желудка (после интубации, если пациент без сознания) и применения активированного угля в сочетании со слабительными средствами. С целью выявления возможных аритмий следует незамедлительно начать контроль за деятельностью сердечно-сосудистой системы, в том числе постоянный электрокардиографический контроль.

Не имеет специфического антидота, поэтому необходимо проводить соответствующую поддерживающую терапию. Для лечения гипотензии и циркулярного шока следует внутривенно вводить соответствующие жидкости и/или применять симпатомиметические препараты. При тяжелых экстрапирамидных симптомах следует применять антихолинергические препараты. Прямое медицинское наблюдение и контроль следует проводить до улучшения состояния пациента.

## **5. Фармакологические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: другие антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AX08

### **5.1. Фармакодинамика**

Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие.

Является селективным моноаминергическим антагонистом с выраженным сродством к серотонинергическим 5-HT<sub>2</sub> и дофаминергическим D<sub>2</sub>-рецепторам, связывается также с альфа<sub>1</sub>-адренорецепторами и, при несколько меньшей аффинности, с H<sub>1</sub>-гистаминергическими и альфа<sub>2</sub>-адренергическими рецепторами. Не взаимодействует с холинорецепторами.

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

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

Снижает продуктивную симптоматику (бред, галлюцинации, агрессивность), автоматизм. Вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические антипсихотические средства.

Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину может уменьшать риск возникновения экстрапирамидной симптоматики.

Может вызывать дозозависимое увеличение концентрации пролактина в плазме.

### **5.2. Фармакокинетика**

#### *Абсорбция*

При приеме внутрь полностью всасывается (независимо от приема пищи); максимальный уровень концентрации в плазме крови наблюдается через 1-2 часа.

#### *Распределение*

У большинства пациентов равновесная концентрация рисперидона наблюдается через 1 день после начала лечения. Равновесное состояние 9-гидроксирисперидона в большинстве случаев достигается через 3-4 дня после начала лечения. Концентрация рисперидона в плазме пропорциональна дозе препарата (в пределах терапевтических доз).

Быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет от 1 до 2 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет 90 %, 9-гидроксирисперидона – 70 %.

#### *Метаболизм*

Подвергается метаболизму с участием Р-450 ПД6 цитохрома с образованием 9-гидроксирисперидона, который обладает аналогичным фармакологическим действием. Рисперидон и 9-гидроксирисперидон представляют собой эффективную антипсихотическую фракцию.

### *Выведение*

Выводится почками – 70 % (из них 35-45 % в виде фармакологически активной фракции) и с желчью – 14 %. Остальное количество приходится на неактивные метаболиты.

Период полувыведения рисперидона составляет около 3 часов, в то время как период полувыведения 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 часа.

У пациентов пожилого возраста после однократного приема препарата внутрь наблюдалось повышение концентрации активной фракции в плазме до 30 %, и у больных с почечной недостаточностью – до 60 %, а также сниженный клиренс антипсихотической фракции.

Наличие *печеночной недостаточности* не влияет на содержание концентрации рисперидона в плазме, но у таких больных среднее количество свободной фракции в плазме на 35 % выше.

### **5.3. Данные по предклинической безопасности**

В исследованиях (суб)хронической токсичности на детских особях крыс и собак дозозависимое действие установлено на половых органах самцов и самок и молочных железах. Это действие связано с повышенным уровнем пролактина в сыворотке, что обуславливается блокирующим действием рисперидона на D<sub>2</sub>-рецепторы дофамина. Кроме того, исследования культур тканей свидетельствуют о возможности пролактина вызывать рост клеток образований в груди человека. Рисперидон не обладает тератогенностью у крыс и кроликов. В исследованиях влияния рисперидона на репродуктивность крыс установлено нежелательное влияние на спаривание родительских особей и прибавление в весе и продолжительность жизни потомства. У взрослых крыс внутриматочное действие рисперидона связано с когнитивным дефицитом. Другие антагонисты дофамина вызывали у беременных животных негативное влияние на способность к обучению и подвижность потомства. В ряде исследований рисперидон не обладал генной токсичностью. В исследованиях канцерогенных свойств рисперидона на крысах и мышях установлена большая встречаемость аденомы гипофиза (мышь), аденомы поджелудочной железы (крысы) и аденомы молочной железы (крысы и мышь). Образование этих опухолей можно объяснить длительным антагонизмом D<sub>2</sub>-рецепторов дофамина и гиперпролактинемией. Связь этого эффекта на грызунах с риском для человека неизвестна. *In vitro* и *in vivo* на моделях животных установлено, что большие дозы рисперидона могут удлинить интервал QT, что связано с большим риском *torsade de pointes* для пациентов.

## **6. Фармацевтические свойства**

### **6.1. Вспомогательные вещества**

Лактоза безводная; крахмал кукурузный; магния стеарат; кремния диоксид коллоидный безводный; целлюлоза микрокристаллическая;

*Оболочка таблеток:*

2 мг – краситель Опадрай Оранжевый ОУ-8729 (гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол 400, титана диоксид (E 171), желтый «солнечный закат» FCF (E 110), желтый хинолиновый (E 104)), макрогол 6000, воск карнаубский;

4 мг – краситель Опадрай АМБ Зеленый 80W21165 (железа оксид черный (E 172), индигокармин (E 132), лецитин сои, спирт поливиниловый, желтый хинолиновый (E 104), тальк, титана диоксид (E 171), ксантановая камедь), воск карнаубский.

**6.2. Несовместимость**

Неизвестна.

**6.3. Срок годности**

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**6.4. Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**6.5. Условия отпуска**

По рецепту.

**6.6. Параметры упаковки**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

**6.7. Особые инструкции по применению и предупреждения**

См. раздел «Предупреждения».

**7. Владелец регистрационного удостоверения и производитель:**

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

E-mail: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)

**8. Дата последнего пересмотра документации**

Март 2014 г.