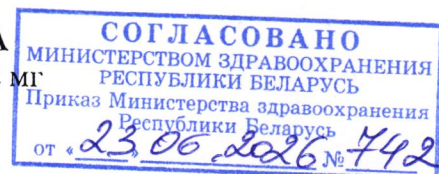


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

6641 - 2018

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТОРЕНДО® КУ-ТАБ® таблетки для рассасывания 0,5 мг, 1 мг, 2 мг
Risperidon (Risperidone)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка для рассасывания содержит 0,5 мг, 1 мг, 2 мг рисперидона.

Вспомогательные вещества:

	1 таблетка для рассасыва- ния 0,5 мг	1 таблетка для рассасыва- ния 1 мг	1 таблетка для рассасыва- ния 2 мг
Аспартам (E951)	0,4 мг	0,8 мг	1,6 мг
Сорбитол (E420)	0,0035 мг	0,007 мг	0,014 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки для рассасывания.

Таблетки для рассасывания 0,5 мг, 1 мг и 2 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки розово-го цвета с видимыми вкраплениями и/или мраморностью.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Торендо® Ку-таб® показан:

- для лечения пизофрении;
- для лечения маниакальных состояний умеренной или тяжелой степени, связанных с биполярными аффективными расстройствами;
- для краткосрочного лечения (до 6 недель) устойчивой агрессии у пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной или тяжелой степени, невосприимчивой к нефармакологическим методам, а также при риске причинения вреда себе или другим людям;
- для краткосрочного симптоматического лечения (до 6 недель) устойчивой агрессии при нарушении поведения у детей в возрасте от 5 лет и подростков со сниженным интеллектуальным уровнем или задержкой умственного развития (диагноз ставится на основании критериев DSM-IV), которым требуется фармакологическое лечение ввиду степени тяжести расстройства. Фармакологическое лечение должно быть составной частью комплексной программы, включающей психосоциальное и образовательное вмешательство. Рисперидон должен назначаться специалистами в области детской неврологии и психиатрии или терапевтами, которые хорошо знакомы с лечением данных расстройств у детей и подростков.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозированияПизофренияВзрослые

25.04.2026		Стр 1 из 23
------------	--	-------------

Торендо® Ку-таб® можно принимать один или два раза в сутки. Рекомендусмая начальная доза – 2 мг рисперидона в сутки. На второй день дозу можно увеличить до 4 мг. С этого момента дозирование можно либо поддерживать на том же уровне, либо, при необходимости, корректировать индивидуально. Для большинства пациентов оптимальными суточными дозами являются 4 мг - 6 мг. В ряде случаев может быть оправдано более медленное повышение доз и более низкие начальная и поддерживающая дозы.

Дозы выше 10 мг/сутки не показали более высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами и могут вызвать появление экстрапирамидных симптомов. В связи с тем, что безопасность доз, превышающих 16 мг/сутки, не изучалась, их применение не рекомендовано.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендусмая начальная доза - 0,5 мг 2 раза в сутки. Эту дозу можно повышать в индивидуальном порядке на 0,5 мг 2 раза в сутки до 1 – 2 мг 2 раза в сутки.

Педиатрическая популяция

Рисперидон не рекомендован детям младше 18 лет с психозом в связи с недостаточностью данных по безопасности.

Маниакальные состояния при биполярных расстройствах

Взрослые

Торендо® Ку-таб® следует применять один раз в сутки, начиная с 2 мг рисперидона. Коррекция дозы, если она показана, должна проводиться с промежутком не менее 24 часов на 1 мг в сутки. Рисперидон можно принимать в гибких дозах в диапазоне от 1 до 6 мг в сутки для оптимизации степени эффективности препарата и переносимости каждого пациента. Суточные дозы рисперидона более 6 мг не изучались у пациентов с маниакальными состояниями.

Как и во всех случаях симптоматического лечения, необходимо на постоянной основе проводить оценку и обоснование непрерывного применения Торендо® Ку-таб®.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендусмая начальная доза составляет 0,5 мг дважды в сутки. Дозу можно индивидуально увеличить на 0,5 мг дважды в сутки до 1-2 мг дважды в сутки. Так как клинический опыт у пожилых людей ограничен, применять препарат следует с осторожностью.

Педиатрическая популяция

Рисперидон не рекомендуется применять детям младше 18 лет, страдающим биполярным расстройством, вследствие недостаточности данных об эффективности.

Устойчивая агрессия у пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной или тяжелой степени

Рекомендусмая начальная доза составляет 0,25 мг дважды в сутки. Дозу при необходимости можно в индивидуальном порядке повышать на 0,25 мг дважды в сутки, но не чаще, чем через день. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 0,5 мг дважды в сутки. Однако некоторые пациенты могут получить пользу от доз до 1 мг дважды в сутки.

Торендо® Ку-таб® не следует применять дольше 6 недель пациентам со стойкой агрессией при болезни Альцгеймера. На протяжении лечения состояние пациентов должно проходить частую и регулярную оценку с повторной оценкой необходимости продолжения лечения.

Расстройства поведения

Дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет

Для пациентов с массой тела ≥ 50 кг рекомендусмая начальная доза составляет 0,5 мг один раз в сутки. Дозу при необходимости можно в индивидуальном порядке повышать на 0,5 мг дважды в сутки, но не чаще, чем через день. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 1 мг один раз в сутки. Однако некоторые пациенты могут получить пользу от доз 0,5 мг один раз в сутки, тогда как другим может потребоваться 1,5 мг один раз в сутки. Для пациентов с массой тела < 50 кг рекомендусмая начальная доза составляет 0,25 мг один раз в сутки. Дозу при необходимости можно в индивидуальном порядке повышать на 0,25 мг дважды в сутки, но не чаще, чем через день. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 0,5 мг один раз в сутки. Однако

некоторые пациенты могут получить пользу от доз 0,25 мг один раз в сутки, тогда как другим может потребоваться 0,75 мг один раз в сутки. Как и во всех случаях симптоматического лечения, необходимо на постоянной основе проводить оценку и обоснование непрерывного применения рисперидона. Рисперидон не рекомендуется применять детям младше 5 лет вследствие отсутствия опыта применения препарата у детей младше 5 лет с данным заболеванием.

Нарушения функции почек и печени

У пациентов с нарушением функции почек способность выведения активной антипсихотической фракции ниже, чем у взрослых с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции печени наблюдается повышенная концентрация свободной формы рисперидона в плазме крови.

Вне зависимости от показаний, у пациентов с нарушением функции почек или печени начальную и последующую дозировку необходимо уменьшить в два раза, а последующее повышение доз должно проводиться медленнее.

В данных группах пациентов следует применять Торендо® Ку-таб® с осторожностью.

Способ применения

Торендо® Ку-таб® - это препарат для приема внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание рисперидона.

При прекращении лечения рекомендуется постепенная отмена препарата. После резкого прекращения приема больших доз антипсихотических препаратов в очень редких случаях описываются симптомы острой абстиненции, включая тошноту, рвоту, потоотделение и бессонницу (см. раздел 4.8). Существует возможность возникновения рецидива психотических симптомов, имеются сообщения о возникновении непроизвольных нарушений движений (таких как акаизия, дистония и дискинезия).

Переход с других антипсихотических препаратов.

Когда это уместно с медицинской точки зрения, в начале терапии рисперидоном рекомендуется постепенно прекратить прием предшествующих препаратов. Кроме того, если это уместно с медицинской точки зрения, при переводе пациентов с антипсихотических препаратов пролонгированного действия лечение рисперидоном начинают вместо следующей запланированной инъекции. Следует периодически проводить повторную оценку необходимости продолжения приема препаратов для лечения болезни Паркинсона.

Блистерную упаковку следует открывать непосредственно перед использованием. Таблетки для рассасывания Торендо® Ку-таб® хрупкие, их нельзя выдавливать через фольгу, так как это может привести к повреждению таблеток. Открывают блистер, потянув за фольгу в помеченном месте, и снимают ее, а затем извлекают таблетку. Извлекают таблетку из блистера сухими руками.

Таблетку для рассасывания Торендо® Ку-таб® следует положить на язык сразу же после ее извлечения из блистера. Таблетка начинает быстро распадаться, когда она соприкасается со слюной во рту, ее можно проглотить, запивая или не запивая водой. Перед тем как положить таблетку на язык, рот должен быть пустым. Таблетку не следует ломать или разжевывать.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Повышенная смертность среди пожилых людей, страдающих деменцией

В ходе метаанализа, состоящего из 17 контролируемых испытаний атипичных антипсихотических препаратов, включая рисперидон, у пожилых пациентов с деменцией, которых лечили атипичными антипсихотиками, наблюдалась повышенная смертность по сравнению с плацебо. В ходе плацебо-контролируемых испытаний с пероральным применением рисперидона в данной популяции показатель смертности в группе лечения рисперидоном составил 4,0%, тогда как в группе плацебо — 3,1%. Отношение рисков (95% точный ДИ) составило 1,21 (0,7; 2,1). Средний возраст (диапазон) умерших пациентов составил 86 лет (диапазон 67-100 лет). Данные, полученные в ходе двух крупных обсервационных исследований, показали, что пожилые люди с деменцией, получающие антипсихотические препараты, имеют небольшой повышенный риск летального исхода, по сравнению с группой пациентов, которых не лечат данным препаратом. Данные, позволяющие точно оценить величину риска, недостаточно, и причина повышенного риска неизвестна. Степень, в которой повышение смертности в обсервационных исследованиях может быть обусловлено антипсихотическим препаратом, а не некоторыми особенностями пациентов, не ясна.

Одновременное применение с фуросемидом

В ходе плацебо-контролируемых исследований рисперидона, проводимых на пожилых пациентах с деменцией, повышенная смертность наблюдалась у категории пациентов, которым назначалось сопутствующее применение рисперидона и фуросемида (7,3%; средний возраст умерших пациентов 89 лет, диапазон 75-97 лет), по сравнению с группами только рисперидона (3,1%; средний возраст умерших пациентов 84 лет, диапазон 70-96 лет) и только фуросемида (4,1%; средний возраст умерших пациентов 80 лет, диапазон 67-90 лет). Повышенная смертность у больных, принимавших одновременно фуросемид и рисперидон, наблюдалась в двух группах из четырех. Сопутствующее применение рисперидона с другими диуретиками (в основном тиазидные диуретики в малых дозах) не показало таких результатов.

Не установлено патофизиологических механизмов, объясняющих данное наблюдение, а также не выявлено закономерности причин смерти. Тем не менее, при назначении препарата необходимо соблюдать осторожность и определять соотношение риска и пользы одновременного приема препарата с другими сильнодействующими диуретиками. Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики вместе с рисперидоном. Вне зависимости от лечения, общим фактором риска смертности было обезвоживание и, следовательно, его необходимо тщательно избегать пожилым пациентам с деменцией.

Цереброваскулярные нежелательные явления (ЦВНЯ)

В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в популяции деменции выявлено трехкратное увеличение риска возникновения цереброваскулярных нарушений при приеме некоторых атипичных антипсихотических препаратов. Суммарный анализ данных, полученных в ходе шести плацебо-контролируемых исследований применения рисперидона в основном у пожилых пациентов (>65 лет), показал, что цереброваскулярные нарушения (серьезные и несерьезные, комбинированные) проявлялись у 3,3% (33/1009) пациентов, получавших рисперидон, и 1,2% — плацебо. Отношение рисков (95% точный ДИ) составило 2,96 (1,34; 7,50).

Механизм повышения риска не установлен. Нельзя исключить повышенный риск для других антипсихотических препаратов либо других популяций пациентов. Рисперидон следует применять с осторожностью пациентам с факторами риска развития инсульта.

Риск возникновения цереброваскулярных нарушений был значительно выше у пациентов, страдающих смешанной или сосудистой формами деменции, по сравнению с группой болезни Альцгеймера. Поэтому, в отличие от болезни Альцгеймера, при лечении других форм деменции не следует применять рисперидон.

Врачам следует оценить соотношение риска и пользы применения рисперидона у пожилых пациентов, обращая особое внимание на предикторы риска развития инсульта у отдельного пациента. Пациенты, а также лица, осуществляющие уход за пациентами, должны быть предупреждены о необходимости немедленного уведомления о признаках и симптомах возникновения потенциальных цереброваскулярных нарушений, таких как внезапная слабость или онемение лица, верхних и

нижних конечностей, нарушение речи или зрения. Все варианты лечения следует рассмотреть без отлагательств, в том числе прекращение приема рисперидона.

Рисперидон следует применять только для краткосрочного лечения стойкой агрессии у пациентов, страдающих умеренной или тяжелой формой болезни Альцгеймера, в качестве дополнения к нефармакологическим методам лечения, которые оказались частично эффективны либо неэффективны вовсе, и при наличии угрозы причинения вреда себе и другим.

Состояние пациентов должно проходить регулярную оценку с повторной оценкой необходимости продолжения лечения.

Ортостатическая гипотензия

В связи с альфа-блокирующим действием рисперидона, может возникать (ортостатическая) гипотензия, особенно в период начального подбора дозы. Клинически значимая гипотензия наблюдалась в ходе постмаркетинговых исследований при совместном назначении рисперидона с антигипертензивными препаратами. Рисперидон следует применять с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушение проводимости сердца, обморожение, гиповолемия или цереброваскулярное расстройство), а дозы рекомендуется изменять постепенно (см. раздел 4.2). При гипотензии рассматривается возможность снижения доз.

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

Случаи возникновения лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза отмечались при применении антипсихотических препаратов, в том числе при применении рисперидона. Агранулоцитоз отмечался очень редко ($<1/10\,000$ пациентов) в течение постмаркетинговых наблюдений.

Пациентам с клинически значимым уменьшением количества лейкоцитов в анамнезе или препарат-зависимой лейкопенией/нейтропенией рекомендуется проведение полного анализа крови в течение первых месяцев терапии, а прекращение лечения рисперидоном должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других возможных причин.

Пациентам с клинически значимой нейтропенией рекомендуется наблюдать за предметом повышения температуры или возникновения симптомов инфекции и незамедлительно начинать лечение при возникновении таких симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$) должны прекратить применение рисперидона, а также наблюдать за количеством лейкоцитов до тех пор, пока оно не нормализуется.

Поздняя дискинезия / экстрапирамидные симптомы

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска для развития поздней дискинезии. Если возникают признаки и симптомы поздней дискинезии, следует рассмотреть вопрос об отмене всех антипсихотических препаратов.

Пациентам, принимающим психостимуляторы (например, метилфенидат) и рисперидон одновременно, следует проявлять осторожность, поскольку могут возникать экстрапирамидные симптомы при корректировке дозы одного или обоих препаратов. Рекомендуется постепенная отмена стимулятора (см. раздел 4.5).

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Отмечалось, что развитие злокачественного нейролептического синдрома, характеризующегося гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью автономных функций, нарушениями сознания и повышением активности креатинфосфокиназы, происходило на фоне применения антипсихотических препаратов. Дополнительными признаками могут являться миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. В этом случае необходимо отменить все антипсихотические препараты, включая рисперидон.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Врачам следует взвесить риск и пользу при назначении антипсихотических препаратов, в том числе рисперидона, пациентам, страдающим болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви.

6641 - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Республики Беларусь

Подпись Министра здравоохранения

Республики Беларусь

(ДТГ). Применение рисперидона может усугубить развитие болезни Паркинсона. У обеих групп пациентов может быть повышен риск развития злокачественного нейролептического синдрома и увеличена чувствительность к антипсихотическим препаратам; эти пациенты были исключены из клинических исследований. В дополнение к экстрапирамидным симптомам может иметь место повышенная чувствительность к компонентам препарата, что может привести к развитию спутанности сознания, обтурации, постуральной нестабильности с частыми спадками.

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении рисперидоном наблюдались гипергликемия, развитие сахарного диабета и обострение уже имеющегося сахарного диабета. В некоторых случаях отмечалось предшествующее увеличение массы тела, которое может быть предрасполагающим фактором. Взаимосвязь между применением рисперидона и развитием кетоацидоза отмечалась очень редко и редко – диабетической комы. Рекомендуется проведение надлежащего клинического контроля в соответствии с применяемыми положениями об антипсихотических препаратах.

У пациентов, получающих любые антипсихотические препараты, включая рисперидон, необходимо проводить мониторинг на наличие симптомов гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а у пациентов, страдающих сахарным диабетом, необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови.

Увеличение массы тела

При лечении рисперидоном наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо регулярно проводить контроль массы тела пациентов.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия является распространенным побочным эффектом лечения рисперидоном. Рекомендуется проведение оценки уровня пролактина в плазме крови у пациентов с возможными побочными эффектами, связанными с пролактинем (например, гипосексуальность, нарушения менструального цикла, прекращение овуляции, расстройство репродуктивной функции, снижение полового влечения, эректильная дисфункция и галакторея).

Исследования тканей в культуре указывают на то, что рост клеток в опухолях молочной железы человека может стимулироваться пролактином. Несмотря на то, что клинические и эпидемиологические исследования не продемонстрировали четкой связи с приемом антипсихотических препаратов, пациентам с соответствующей историей болезни рекомендуется действовать с осторожностью. Рисперидон должен применяться с осторожностью у пациентов, ранее имевших гиперпролактинемия, и у пациентов с возможными пролактинзависимыми опухолями.

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT очень редко отмечалось в ходе проведения постмаркетинговых исследований. Как и для других антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона пациентам с сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, пациентам с врожденным удлинением интервала QT, брадикардией или нарушением электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия), поскольку препарат может повысить риск возникновения аритмогенных эпизодов, а при сопутствующем применении с другими препаратами вызывает удлинение интервала QT.

Судороги

Рисперидон следует применять с осторожностью пациентам, в анамнезе которых указываются судороги или другие состояния, понижающие судорожный порог.

Приапизм

Рисперидон может вызывать приапизм, поскольку он обладает альфа-адреноблокирующим действием.

Регуляция температуры тела

Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект, как нарушение способности организма регулировать температуру тела. Необходимо соблюдать осторожность при назначении рисперидона пациентам с состояниями, способствующими повышению внутренней температуры тела, к которым относятся интенсивная физическая нагрузка, воздействие высоких

внешних температур, одновременное использование препаратов с антихолинэргической активностью или обезжизнение организма.

6641 - 2018

Противорвотный эффект

В доклинических исследованиях был выявлен противорвотный эффект рисперидона. В случае возникновения этого эффекта у людей, он может маскировать симптомы передозировки некоторых препаратов, а также такие заболевания, как непроходимость кишечника, синдром Рейе и опухоли головного мозга.

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек способность выведения активной антипсихотической фракции ниже, чем у взрослых с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции печени наблюдается повышенная концентрация свободной формы рисперидона в плазме крови.

Венозный тромбозмблизм (ВТЭ)

При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбозмболии (ВТЭ). Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбозмболии, все возможные факторы риска должны быть выявлены до и во время лечения рисперидоном, и должны быть предприняты предупреждающие меры.

Интраоперационный синдром дряблой радужки (ИСДР)

Интраоперационный синдром дряблой радужки (ИСДР) наблюдался во время операции по удалению катаракты у пациентов, которые принимали препараты, обладающие альфа1А-адреноблокирующим действием, в том числе рисперидон (см. раздел 4.8).

ИСДР может увеличить риск возникновения осложнений зрения во время и после операции. Хирург-офтальмолог должен быть уведомлен о приеме препаратов альфа1А-адреноблокирующего действия в настоящем или прошлом перед проведением операции. Потенциальная польза прекращения приема препаратов альфа1А-адреноблокирующего действия перед проведением операции по удалению катаракты не установлена и должна быть сопоставлена с риском прекращения терапии антипсихотическими препаратами.

Педиатрическая популяция

Перед назначением рисперидона детям или подросткам с нарушениями поведения необходимо провести полную оценку физических и социальных причин их агрессивного поведения, таких как боль или несоответствующие требования среды.

В этой группе пациентов следует вести тщательное наблюдение за седативным эффектом рисперидона по причине возможных последствий на способность к обучению. Изменение времени приема рисперидона может усилить воздействие седативного эффекта на продолжительность концентрации внимания у детей и подростков.

Прим рисперидона связан с умеренным увеличением массы тела и индекса массы тела (ИМТ). Рекомендуется проведение измерения начального уровня массы тела и ее регулярный мониторинг. Изменение роста в ходе проведения долгосрочных открытых расширенных исследований находилось в пределах ожидаемых показателей для данной возрастной группы. Влияние долгосрочного лечения рисперидоном на половое созревание и показатели роста не изучено в достаточной степени.

Ввиду потенциального влияния продолжительной гиперпролактинемии на рост и половое созревание у детей и подростков, рекомендуется проведение регулярной клинической оценки эндокринологического статуса, включая измерение роста, массы тела, контроль полового созревания, менструальной функции, а также других потенциальных эффектов, связанных с пролактинем.

Результаты, полученные в ходе небольшого постмаркетингового обсервационного исследования, показали, что пациенты в возрасте 8-16 лет, получавшие рисперидон, были в среднем приблизительно на 3,0-4,8 см выше, по сравнению с группой лечения другими атипичными антипсихотическими препаратами. Данное исследование не являлось достаточной базой для определения того, оказывал ли рисперидон какое-либо влияние на конечный рост взрослого пациента, или был ли результат обусловлен непосредственным воздействием рисперидона на рост.

костей или эффектом самого основного заболевания на рост костей, или же в результате лучшего контроля основного заболевания, приводящего к увеличению линейного роста. При лечении рисперидоном необходимо проведение регулярных обследований на предмет выявления экстропирамидных симптомов и других двигательных нарушений. Особые рекомендации по дозировке у детей и подростков описаны в разделе 4.2.

Аспартам (E951) и сорбитол (E420)

Торендо® Ку-таб® содержит аспартам и сорбитол.

Аспартам является источником фенилаланина и может быть опасен для лиц с фенилкетонурией. Нет ни доклинических, ни клинических данных для оценки использования аспартама у младенцев в возрасте до 12 недель.

Следует учитывать аддитивный эффект одновременно применяемых препаратов, содержащих сорбит (или фруктозу), и диетического потребления сорбита (или фруктозы). Содержание сорбита в лекарственных средствах для перорального применения может влиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения, применяемых одновременно.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Препараты, удлиняющие интервал QT

Как и с другими антипсихотическими препаратами, рекомендуется соблюдать осторожность при назначении рисперидона вместе с препаратами с известной способностью удлинять интервал QT, в частности, с антиаритмическими препаратами (например, хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропafenон, амиодарон, соталол), трициклическими антидепрессантами (например, amitриптилин), тетрациклическими антидепрессантами (например, мапротилин), некоторыми антигистаминными препаратами, другими антипсихотическими препаратами, определенными противомаларийными препаратами (например, хинин и мефлохин) и препаратами, которые нарушают электролитный баланс (гипокалисемия, гипомагниемия), вызывают брадикардию, а также препаратами, ингибирующими метаболизм рисперидона в печени. Приведенный перечень ориентировочный и не является исчерпывающим.

Препараты центрального действия и алкоголь

Из-за высокого риска чрезмерного седативного эффекта рисперидон следует использовать с осторожностью при одновременном применении с веществами центрального действия, такими как алкоголь, опиаты, антигистаминные препараты и бензодиазепины.

Леводопа и агонисты дофамина

Рисперидон может оказывать антагонистическое действие на терапевтический эффект леводопы и других агонистов дофамина. Если такая комбинация считается необходимой, назначают минимальную эффективную дозу каждого препарата, особенно при конечной стадии болезни Паркинсона.

Препараты, обладающие гипотензивным действием

Клинически значимая гипотензия наблюдалась в ходе постмаркетинговых исследований при совместном назначении рисперидона с антигипертензивными препаратами.

Палиперидон

Одновременное пероральное применение рисперидона с палиперидоном не рекомендуется, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона и комбинация этих двух препаратов может оказать чрезмерное суммарное воздействие активной антипсихотической фракции.

Психостимуляторы

Совместное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) с рисперидоном может привести к развитию экстропирамидных симптомов при изменении одного или обоих методов лечения (см. раздел 4.4).

6641 - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Фармакокинетические взаимодействия

Присем пици не оказывает влияния на всасывание рисперидона.

Рисперидон в основном метаболизируется изоферментом CYP2D6 и в меньшей степени изоферментом CYP3A4. Как рисперидон, так и его активный метаболит 9-гидроксирисперидон являются субстратами Р-гликопротеина (Р-рр). Препараты, влияющие на активность изофермента CYP2D6, или препараты, в значительной степени ингибирующие или индуцирующие активность изофермента CYP3A4 и/или Р-рр, могут оказывать влияние на фармакокинетику активной антипсихотической фракции рисперидона.

Мощные ингибиторы изофермента CYP2D6

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и/или Р-рр

Сопутствующее применение рисперидона и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и/или Р-рр может существенно повысить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и итраконазола или другого мощного ингибитора изофермента CYP3A4 и/или Р-рр, врачу следует скорректировать дозу рисперидона.

Индукторы изофермента CYP3A4 и/или Р-рр

Сопутствующее применение рисперидона с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и/или Р-рр может снизить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и карбамазепина или другого мощного индуктора изофермента CYP3A4 и/или Р-рр, врачу следует скорректировать дозу рисперидона.

Действие индукторов изофермента CYP3A4 проявляется с течением времени, поэтому может потребоваться до 2 недель до достижения максимального эффекта после начала приема. Соответственно, при отмене индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться до 2 недель до исчезновения эффекта.

Препараты с высокой степенью связывания с белком

При сопутствующем применении рисперидона с препаратами, обладающими высокой связью с белками плазмы, не наблюдается клинически значимого вытеснения препарата из белков плазмы. При применении сопутствующего лечения следует обратиться к инструкции по применению соответствующего лекарственного препарата и при необходимости скорректировать дозы принимаемых препаратов.

Педиатрическая популяция

Исследования взаимодействия проводились только среди взрослых пациентов. Релевантность результатов данных исследований у детей неизвестна.

Сопутствующее применение психостимуляторов (например, метилфенидата) и рисперидона у детей и подростков не изменяло фармакокинетические параметры и эффективность рисперидона.

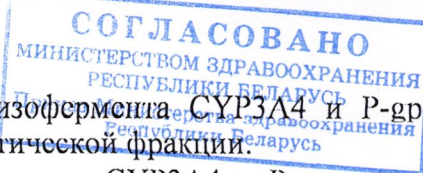
Примеры

Примеры препаратов, которые потенциально могут/не могут взаимодействовать с рисперидоном, приведены ниже

Влияние лекарственных средств на фармакокинетику рисперидона

Антибактериальные препараты:

6641 - 2018



- Эритромицин, являющийся умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-gp, не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

- Рифампицин, являющийся мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-gp, вызывает снижение концентрации активной антипсихотической фракции в плазме крови.

Антихолинэстеразные средства:

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

Противоэпилептические средства:

- Карбамазепин, являющийся мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-gp, снижает концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. Подобные эффекты наблюдались при применении, например, фенитоина и фенобарбитала, которые также являются индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина.
- Топирамат умеренно уменьшает биодоступность рисперидона, но не активной антипсихотической фракции. Поэтому данное взаимодействие не считается клинически значимым.

Противогрибковые препараты:

- Итраконазол, являющийся мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сут увеличивает концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме крови примерно на 70% при применении рисперидона в дозе от 2 до 8 мг/сут.
- Кетоконазол, являющийся мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сут увеличивает концентрацию рисперидона и снижает концентрацию 9-гидроксирисперидона в плазме крови.

Психотропные средства:

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

Противовирусные препараты:

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

Бета-блокаторы:

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

Блокаторы кальциевых каналов:

- Верапамил, являющийся умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-gp, увеличивает концентрацию рисперидона и активной антипсихотической фракции в плазме крови.

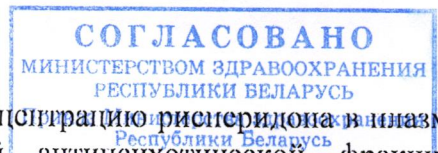
Желудочно-кишечные препараты:

- Антагонисты H₂-рецепторов: Циметидин и ранитидин, являющиеся слабыми ингибиторами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, увеличивают биодоступность рисперидона, но в минимальной степени влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты:

- Флуоксетин, являющийся мощным ингибитором изофермента CYP2D6, повышает плазменную концентрацию рисперидона, но в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции.
- Пароксетин, являющийся мощным ингибитором изофермента CYP2D6, увеличивает концентрацию рисперидона в плазме крови, но в дозах до 20 мг/сут в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. Однако более высокие дозы пароксетина могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона.

6641 - 2018



- Трициклические антидепрессанты могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.
- Сертралин, являющийся слабым ингибитором изофермента CYP2D6, и флувоксамин – слабым ингибитором изофермента CYP3A4, в дозах до 100 мг/сут не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. Однако применение сертралина или флувоксамина в дозах выше 100 мг/сут может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.

Влияние рисперидона на фармакокинетику других лекарственных средств

Противопсихотические препараты:

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

Антипсихотические препараты:

- Арипипразол, субстрат изоферментов CYP2D6 и CYP3A4: Рисперидон в форме таблеток или инъекций не оказывал влияния на фармакокинетику арипипразола и его активного метаболита дегидроарипипразола.

Сердечные гликозиды:

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

Препараты лития:

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

Сопутствующее применение рисперидона и фуросемида

См. раздел 4.4 относительно увеличения смертности у пожилых пациентов с деменцией, одновременно принимающих фуросемид.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет убедительных данных о применении рисперидона беременными женщинами.

В ходе исследований на животных тератогенных свойств препарата выявлено не было, однако наблюдались некоторые другие типы репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

У новорожденных, матери которых принимали нейролептики (в том числе и рисперидон) в третьем триместре беременности, существует риск возникновения побочных реакций, в том числе экстрапирамидных симптомов и/или синдрома отмены, различных по степени тяжести и продолжительности. Известны случаи ажитации, гипертонуса, гипотонии, тремора, сонливости, нарушений дыхания или питания. Следует осуществлять контроль состояния новорожденных.

Торендо® не следует применять во время беременности при отсутствии однозначной необходимости. Если необходимо прекратить применение препарата во время беременности, то отмена должна производиться постепенно.

Лактация

В ходе исследований на животных рисперидон и 9-гидроксирисперидон выделялись в грудное молоко. Известно, что рисперидон и 9-гидроксирисперидон в малых количествах также выделяются в грудное молоко человека. Данные о побочных реакциях при грудном вскармливании у младенцев отсутствуют, поэтому необходимо взвесить пользу грудного вскармливания и потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

Как и другие антагонисты D₂-рецепторов дофамина, рисперидон вызывает повышение уровня пролактина. Гиперпролактинемия может подавлять выработку гипоталамического гонадотропин-рилизинг гормона и приводит к снижению секреции гонадотропинов. Это может ингибировать репродуктивную функцию за счет нарушения стероидогенеза и у мужчин, и у женщин.

6641 - 2018

В неклинических исследованиях значимых эффектов не наблюдалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Торепидо® может оказывать слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами ввиду потенциального воздействия на первую систему и зрение (см. раздел 4.8). Следовательно, пациентам не рекомендовано водить транспортные средства или управлять механизмами до выяснения их индивидуальной восприимчивости.

4.8 Нежелательные реакции

Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями на препарат (частота возникновения $\geq 10\%$) являются: паркинсонизм, седативный эффект/сонливость, головная боль и бессонница.

Дозозависимыми нежелательными реакциями являлись паркинсонизм и акатизия.

Ниже перечислены все нежелательные реакции, о которых сообщалось в клинических исследованиях ризперидона и в пострегистрационном периоде, по категориям частот возникновения в клинических испытаниях. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) или очень редко ($< 1/10000$).

В каждой группе частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания их важности.

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Пневмония, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, инфекции мочевыводящих путей, инфекции ушей, грипп	Инфекции дыхательных путей, цистит, инфекции глаз, тонзиллиты, опихомикоз, локализованные инфекции подкожной клетчатки, вирусные инфекции, акродерматит	Инфекции		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			нейтропения, уменьшение количества лейкоцитов, тромбоцитопения, анемия, снижение гематокрита, увеличение количества эозинофилов	агранулоцитоз ^с		
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	Анафилактические реакции ^с		

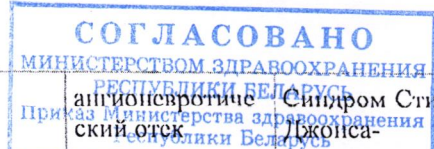
6641 - 2018

Эндокринные расстройства		Гиперпролактинемия ^a		Неадекватная секреция антидиуретического гормона, присутствие глюкозы в моче		
Нарушения метаболизма и питания		увеличение массы, повышение аппетита, снижение аппетита	сахарный диабет ^b , гипергликемия, полидипсия, снижение веса, анорексия, повышение уровня холестерина в крови	водная интоксикация ^c , гипогликемия, гиперинсулинемия ^c , повышение уровня триглицеридов в крови	диабетический кетоацидоз	
Психические нарушения	Бессонница ^d	Нарушение сна, раздражительность, депрессия, тревожность	Мании, спутанность сознания, снижение полового влечения, нервозность, кошмарные сны	Кататония, сомнамбулизм, нарушения пищевого поведения, связанные со сном, аффективная утормленность, аносмия		
Нарушения со стороны нервной системы	седация/сонливость, паркинсонизм ^d , головная боль	Акатизия ^d , дистония ^d , головокружение, дискинезия ^d , тремор	Поздняя дискинезия, ишемия мозга, отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, ухудшение сознания, конвульсии ^d , обморок, повышенная психомоторная активность, нарушение равновесия, нарушение координации, постуральное головокружение, нарушение внимания, дизартрия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, парестезия	Злокачественный нейролептический синдром, нарушение мозгового кровообращения, диабетическая кома, дрожание головы		

6641 - 2018

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Нарушения со стороны органа зрения		Размытое зрение, конъюнктивит	фотофобия, сухость глаз, увеличение слезоотделения, окулярная гиперемия	глаукома, нарушение движений глаз, непроизвольные вращения глазных яблок, образование корки по краю век, синдром дрожащей радужки (интраоперационный) ^с		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			головокружение, звон в ушах, боль в ушах			
Нарушения со стороны сердца		тахикардия	Фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, удлинение интервала QT на ЭКГ, брадикардия, изменения на ЭКГ, учащенное сердцебиение	синусовая аритмия		
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, гипсермия	Легочная эмболия, венозный тромбоз		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка, боль в области гортани и глотки, кашель, носовое кровотечение, заложенность носа	аспирационная пневмония, застой в легких, застой дыхательных путей, хрипы, свистящее дыхание, дисфония, нарушение дыхания	Синдром апноэ во время сна, гипервентиляция		
Желудочно-кишечные нарушения		Боль в животе, дискомфорт в животе, рвота, тошнота, запор, диарея, диспепсия, сухость во рту, зубная боль	недержание кала, фекалома, гастроэнтерит, дисфагия, метеоризм	панкреатит, непроходимость кишечника, отек языка, хейлит	кишечная непроходимость	



Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, эритема	крапивница, зуд, алопеция, гиперкератоз, экзема, сухость кожи, обесцвечивание кожи, угри, себорейный дерматит, воспаление кожи, повреждение кожи	лекарственная сыпь, перхоть	ангионевротический отек	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз ^c
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		мышечный спазм, боль в костях и мышцах, боль в спине, артралгия	повышение уровня креатинфосфокиназы в плазме крови, неправильная осанка, скованность суставов, отек суставов, мышечная слабость, боль в шее	рабдомиолиз		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Недержание мочи	Поллакиурия, задержка моче-выделения, дизурия			
Беременность, послеродовой период и неонатальные состояния				Абстинентный синдром у новорожденных ^c		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, аменорея, нарушение менструаций ^d , гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, болезненность молочных желез, ощущение дискомфорта в молочных железах, выделения из влагалища	приапизм ^c , задержка менструации, гиперемия молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из молочных желез		

6641 - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Общие нарушения и реакции в месте введения		Отек ^d , пирексия, боль в груди, астения, усталость, боль	отек лица, озноб, повышение температуры тела, нарушение походки, чувство жажды, дискомфорт в груди, недомогание, плохое самочувствие, дискомфорт	гипотермия, понижение температуры тела, холодные конечности, абстинентный синдром, ушлотнение ^c		
Гепатобилиарные нарушения			Повышение уровня трансаминаз, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня ферментов печени	желтуха		
Травмы, отравления и осложнения, вызванные исследовательскими процедурами		падения	боль, связанная с медицинскими вмешательствами			

^a Гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, нарушениям менструального цикла, аменорее, ановуляции, галакторее, расстройству фертильности, снижению либидо, эректильной дисфункции.

^b При проведении плацебо-контролируемых исследований сахарный диабет был зарегистрирован у 0,18% субъектов исследования, получавших ризперидон, по сравнению с 0,11% в группе плацебо. Общая частота возникновения сахарного диабета по результатам всех клинических испытаний составила 0,43% всех пациентов, принимавших ризперидон.

^c Побочные реакции, не наблюдавшиеся по ходу клинических испытаний, но о которых сообщалось в пострегистрационном периоде.

^d Экстрапирамидные расстройства могут проявляться как: **Болезнь Паркинсона** (повышенное слюноотделение, костно-мышечная скованность, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу "зубчатого колеса", брадикардия, гипокинезия, маскоподобное лицо, напряженность мышц, акинезия, ригидность затылочных мышц, мышечная ригидность, паркинсоническая походка, нарушения глоссаларного рефлекса и паркинсонический тремор покоя), **акатизия** (акатизия, беспокойство, гиперкинезия и синдром "беспокойных" ног), тремор, **дискинезия** (дискинезия, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз и миоклонус), дистония. **Дистония** включает саму дистонию, гипертонус, кривошею, произвольные мышечные сокращения, мышечную контрактуру, блефароспазм, движения глазного яблока, паралич языка, лицевой спазм, ларингоспазм, миотонию, опистотонус, орофарингеальный спазм, плеврототонус, спазм языка и тризм. Следует отметить, что был включен более широкий ряд симптомов, которые не всегда имеют экстрапирамидное происхождение.

Бессонница включает: нарушение засыпания и нарушения сна; **конвульсии** включают: большой судорожный припадок; **нарушение менструации** включает: нерегулярные менструации и олигоменореею; **отек** включает: генерализованные отеки, периферические отеки, отек, сохраняющий след после нажатия пальцем.

6641 - 2018



Побочные реакции, обусловленные палиперидоном

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, поэтому профиль побочных реакций препаратов, содержащих эти вещества (как для приема внутрь, так и для инъекций) взаимосвязан. Вдобавок к вышеперечисленным побочным реакциям, при применении палиперидона наблюдались следующие побочные реакции, которые могут ожидать и при применении рисперидона.

Со стороны сердца: Синдром постуральной ортостатической тахикардии

Класс-специфические эффекты

Как и с другими антипсихотическими препаратами, в постмаркетинговых исследованиях рисперидона очень редко возникали случаи удлинения интервала QT. К другим эффектам со стороны сердца, которые возникли на фоне приема антипсихотических препаратов, удлиняющих интервал QT, относятся желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, внезапная смерть, остановка сердца и пируэтная тахикардия.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических препаратов имелись случаи возникновения венозной тромбоэмболии, включая случаи легочной эмболии и тромбоза глубоких вен (частота неизвестна).

Увеличение массы тела

Пропорции взрослых пациентов с психозом, получавших лечение рисперидоном и плацебо, по критерию увеличения массы тела $\geq 7\%$ от общей массы тела были сравнены в сборнике 6-8 недельных плацебо-контролируемых исследований, выявивших статистически значимую большую частоту увеличения массы тела в группе приема рисперидона (18%), по сравнению с группой плацебо (9%). В сборнике 3-недельных плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов с острой манией частота увеличения массы тела $\geq 7\%$ к концу исследования была сопоставима в группе приема рисперидона (2,5%) и группе плацебо (2,4%) и была немного выше в активно-контрольной группе (3,5%).

В популяции детей и подростков с поведенческими расстройствами и другими расстройствами социального поведения масса тела в ходе долгосрочных исследований увеличивалась в среднем на 7,3 кг после 12 месяцев лечения. Ожидаемое увеличение веса для нормальных детей от 5 до 12 лет составляет от 3 до 5 кг в год. В возрасте от 12 до 16 лет магнитуда увеличения составляет от 3 до 5 кг в год для девочек, тогда как для мальчиков — около 5 кг в год.

Дополнительная информация об отдельных популяциях пациентов

Ниже приведены неблагоприятные побочные реакции, которые отмечались с большей частотой у пожилых пациентов с деменцией и у детей, нежели чем у взрослых пациентов:

Пожилые пациенты, страдающие деменцией

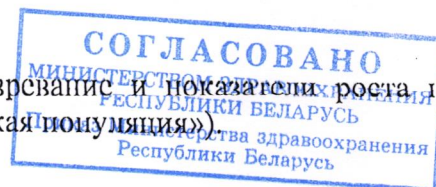
Среди пожилых пациентов, страдающих деменцией, нежелательные побочные реакции в форме преходящего ишемического приступа и инсульта сообщались с частотой 1,4% и 1,5% соответственно. Вдобавок, среди пожилых пациентов с деменцией сообщалось с частотой $\geq 5\%$ или минимум вдвое чаще, чем в популяции взрослых пациентов, о таких нежелательных реакциях, как инфекции мочевыводящих путей, периферический отек, сонливость и капсель.

Популяция пациентов детского возраста

В целом, побочные эффекты у детей схожи с таковыми у взрослых.

Среди пациентов детского возраста (5-17 лет) сообщалось с частотой $\geq 5\%$ или минимум вдвое чаще, чем в популяции взрослых пациентов, о таких нежелательных реакциях, как вялость/седативный эффект, повышенная утомляемость, головная боль, усиление аппетита, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, гиперемия носа, боль в животе, головокружение, капсель, лихорадка, тремор, диарея и энурез.

6641 - 2018



Влияние долгосрочного лечения рисперидоном на половое созревание и показатели роста не изучено в достаточной степени (см. 4.4., подраздел «Педиатрическая популяция»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях и недостатке эффективности.

4.9 Передозировка

Симптомы

В общем, сообщаемые признаки и симптомы передозировки являются результатом усиления известных фармакологических эффектов рисперидона. К ним относятся сонливость и седативный эффект, тахикардия и гипотензия, а также экстрапирамидные симптомы. При передозировке сообщалось об удлинении интервала QT и судорогах. При комбинированной передозировке рисперидона и пароксетина известно о тахикардии типа “torsades de pointes”.

В случае острой передозировки следует учитывать возможность одновременного приема пациентом нескольких лекарственных средств.

Лечение

Следует обеспечить и поддерживать проходимость дыхательных путей и надлежащую оксигенацию и вентиляцию легких. Введение активированного угля вместе со слабительным средством следует применять только в том случае, если прием препарата был осуществлен менее часа назад. Рекомендовано незамедлительно начать контроль сердечно-сосудистой деятельности; мероприятия должны включать непрерывный электрокардиографический мониторинг с целью выявления возможной аритмии.

Для рисперидона не существует специального антидота, поэтому следует обеспечить надлежащие поддерживающие мероприятия. Гипотензию и сосудистую недостаточность следует устранять при помощи надлежащих мер, например, введения жидкости внутривенно и/или симпатомиметических средств. В случае тяжелых экстрапирамидных симптомов следует ввести антихолинергическое лекарственное средство. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до выздоровления пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие антипсихотические препараты. Код АТХ: N05AX08.

Механизм действия

Рисперидон является селективным моноаминергическим антагонистом, обладающим уникальными свойствами. Он обладает высоким аффинитетом по отношению к серотонинергическим 5-HT₂ и дофаминергическим D₂ рецепторам. Рисперидон также связывается с альфа1-адренорецепторами и, несколько слабее, с H₁-гистаминергическими и альфа2-адренорецепторами. Рисперидон не обладает тропностью к холинергическим рецепторам.

Несмотря на то, что рисперидон является мощным D₂-антагонистом, который уменьшает продуктивную симптоматику психозов, он реже вызывает подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические антипсихотические препараты. Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и допамину может уменьшать склонность к развитию экстрапирамидных нарушений и расширить терапевтическое действие с охватом негативных и аффективных симптомов психозов.

Фармакодинамические эффекты

Клиническая эффективностьПизофрения

Эффективность рисперидона при краткосрочном лечении пизофрении была установлена в четырех исследованиях продолжительностью от 4 до 8 недель, в которые были включены 2500 пациентов, соответствовавших критериям DSM-IV для пизофрении. В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании с титрованием доз рисперидона вплоть до 10 мг/сут., принимаемых дважды в сутки, рисперидон превосходил плацебо по общей балльной оценке по Краткой психиатрической оценочной шкале (BPRS). В 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем использование четырех фиксированных доз рисперидона (2, 6, 10 и 16 мг/сут., при приеме дважды в сутки), все четыре группы рисперидона превосходили плацебо по общей оценке по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS). В 8-недельном испытании со сравнением доз, включавшем использование пяти фиксированных доз рисперидона (1, 4, 8, 12 и 16 мг/сут при введении дважды в сутки) группы пациентов, принимавших рисперидон в дозах 4, 8 и 16 мг/сут, по общей оценке PANSS превосходили группу, принимавшую рисперидон в дозе 1 мг. В 4-недельном плацебо-контролируемом испытании со сравнением доз, включавшем использование двух фиксированных доз рисперидона (4 и 8 мг/сут при введении один раз в сутки), обе группы рисперидона превосходили группу плацебо по нескольким параметрам PANSS, в том числе по общей оценке PANSS и степени ответа (>20% снижение общей оценки PANSS). В долгосрочном исследовании взрослые пациенты на амбулаторном лечении, преимущественно отвечающие критериям DSM-IV для пизофрении и клинически стабильные в течение не менее 4 недель на фоне приема антипсихотического лекарственного препарата, были рандомизированы для лечения рисперидоном в дозе 2-8 мг/сут или галоперидолом для наблюдения на предмет развития рецидива в течение 1-2 лет. У пациентов, получавших рисперидон в течение этого периода времени, наблюдалось значительно более длительное время до развития рецидива по сравнению с пациентами, получавшими галоперидол.

Маниакальные состояния при биполярном расстройстве

Эффективность монотерапии рисперидоном при остром лечении маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, была продемонстрирована в рамках трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований монотерапии с участием около 820 пациентов с биполярным расстройством I типа по критериям DSM-IV. В трех исследованиях было показано, что рисперидон в дозе 1-6 мг/сутки (начальная доза 3 мг в двух исследованиях и 2 мг в одном исследовании) значительно превосходил плацебо по заранее определенной первичной конечной точке, а именно изменение по сравнению с началом исследования общей оценки по Шкале Янга для оценки мании у детей на Неделе 3. Вторичные клинические исходы для оценки эффективности, в целом, согласуются с результатами для первичного клинического исхода. Процент пациентов со снижением на $\geq 50\%$ общей оценки YMRS к конечной точке на Неделе 3 относительно исходного показателя был значительно выше для рисперидона, чем для плацебо. Одно из трех исследований включало группу лечения галоперидолом и 9-недельную двойную слепую поддерживающую фазу. Эффективность поддерживалась на протяжении всего 9-недельного периода поддерживающей терапии.

Изменение YMRS, по сравнению с началом исследования, в целом, продемонстрировало длительное улучшение и было сопоставимо между рисперидоном и галоперидолом на Неделе 12.

Эффективность рисперидона в дополнение к нормотимикам при лечении острой мании была продемонстрирована в одном из двух 3-недельных двойных слепых исследований с участием около 300 пациентов, которые соответствовали критериям DSM-IV для биполярного расстройства I типа. В одном 3-недельном исследовании рисперидон в дозе 1-6 мг/сут с начальной дозой 2 мг/сут в дополнение к литию или валпроату превосходил монотерапию литием или валпроатом по заранее определенной первичной конечной точке, а именно, изменению относительно исходного показателя общей оценки YMRS на Неделе 3. Во втором 3-недельном исследовании рисперидон в дозе 1-6 мг/сут с начальной дозой 2 мг/сут в комбинации

с литием, вальпроатом или карбамазепином не превосходил монотерапию литием, вальпроатом или карбамазепином в плане снижения общей оценки YMRS. Возможным объяснением неудачного результата данного исследования было индуцирование клиренса рисперидона и 9-гидроксирисперидона карбамазепином, что привело к субтерапевтическим уровням рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

При исключении карбамазепиновой группы в ретроспективном анализе рисперидон в сочетании с литием или вальпроатом превосходил монотерапию литием или вальпроатом в плане снижения общей оценки YMRS.

Стойкая агрессия при деменции

Эффективность рисперидона в лечении поведенческих и психологических симптомов деменции (BPSID), которые включают такие поведенческие расстройства как агрессивность, возбуждение, психоз, нарушение активности и аффективные расстройства, была продемонстрирована в трех двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных с участием 1150 пациентов пожилого возраста с умеренной или тяжелой деменцией. Одно исследование включало использование фиксированных доз рисперидона 0,5, 1 и 2 мг/сут. Два исследования с использованием переменных доз включали группы лечения рисперидоном дозами в диапазоне 0,5-4 мг/сут и 0,5-2 мг/сут соответственно. Рисперидон показал статистически и клинически значимую эффективность при лечении агрессии и в меньшей степени при лечении тревожного возбуждения и психоза у пациентов пожилого возраста с деменцией (при оценке по Шкале оценки патологии поведения при болезни Альцгеймера [BEHAVE-AD] и опроснику Коген-Мансфилда для возбуждения [CMAI]). Эффект лечения рисперидона не зависел от оценки согласно Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) (и, следовательно, степени тяжести деменции); седативных свойств рисперидона; наличия или отсутствия психоза; и типа деменции — болезни Альцгеймера — сосудистой или смешанной (см. также раздел 4.4).

Пациенты детского возраста

Расстройство поведения

Эффективность рисперидона в краткосрочном лечении расстройства социального поведения была продемонстрирована в рамках двух двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований с участием около 240 пациентов в возрасте 5-12 лет с диагнозом DSM-IV расстройств социального поведения (DBD) и пограничной умственной деятельности или умственного отставания/нарушения способности к обучению слабой или умеренной степени. В этих двух исследованиях рисперидон в дозах от 0,02 до 0,06 мг/кг/сут. значительно превосходил плацебо в заранее установленной первичной конечной точке, а именно, в изменении относительно исходного уровня оценки по поведенческой подшкале Нисонжеровского опросника оценки поведения детей (N-CBRF) к Неделе 6.

5.2 Фармакокинетические свойства

Рисперидон подвергается метаболизму до 9-гидроксирисперидона, который имеет сходную с рисперидоном фармакологическую активность (см. Метаболизм и выведение).

Всасывание

При приеме внутрь рисперидон полностью абсорбируется, достигая максимальных концентраций в плазме через 1-2 часа. Абсолютная биодоступность рисперидона после приема внутрь составляет 70% (CV=25%). Относительная биодоступность рисперидона после приема внутрь в форме таблеток составляет 94% (CV=10%) в сравнении с приемом рисперидона в форме раствора. Пища не оказывает влияния на абсорбцию, поэтому рисперидон можно принимать независимо от приема пищи. Равновесная концентрация рисперидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидроксирисперидона достигается через 4-5 дней лечения.

Распределение

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

Метаболизм и выделение

Рисперидон подвергается метаболизму с участием изофермента CYP 2D6 с образованием 9-гидроксирisperидона, который обладает аналогичным рисперидону фармакологическим действием. Рисперидон и 9-гидрокси рисперидон составляют активную антипсихотическую фракцию. Изофермент CYP2D6 подвержен генетическому полиморфизму. У пациентов с экстенсивным метаболизмом CYP2D6 рисперидон быстро превращается в 9-гидрокси рисперидон, в то время как у пациентов со слабым метаболизмом данная трансформация происходит гораздо медленнее. Несмотря на то, что пациенты с экстенсивным метаболизмом имеют более низкую концентрацию рисперидона и более высокую концентрацию 9-гидрокси рисперидона по сравнению с пациентами со слабым метаболизмом, суммарная фармакокинетика рисперидона и 9-гидрокси рисперидона (т.е. активной антипсихотической фракции) после приема одной или нескольких доз схожа у пациентов с экстенсивным и со слабым метаболизмом CYP2D6.

Другим путем метаболизма рисперидона является N-деалкилирование. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что рисперидон в клинически значимых концентрациях, в целом, не ингибирует метаболизм лекарственных средств, подвергающихся метаболизму изоферментами цитохрома 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 калом. В моче рисперидон совместно с 9-гидрокси рисперидоном составляют 35 - 45% дозы. Остальное количество - неактивные метаболиты. После перорального приема у пациентов с психозом рисперидон выводится из организма с периодом полувыведения около 3 часов. Период полувыведения 9-гидрокси рисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 часа.

Линейность/нелинейность

Концентрация рисперидона в плазме пропорциональна принимаемой дозе в терапевтическом диапазоне доз.

Пожилые пациенты, пациенты с печеночной и почечной недостаточностью

Исследование ФК после однократного приема рисперидона внутрь показало, что у пожилых пациентов концентрации активной антипсихотической фракции в плазме были в среднем на 43% выше, период полувыведения длился на 38% дольше, а клиренс активной антипсихотической фракции уменьшался на 30%. У взрослых пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени клиренс активного остатка составлял ~ 48% от клиренса у молодых здоровых взрослых пациентов. У взрослых пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени клиренс активного остатка составлял ~ 31% от клиренса у молодых здоровых взрослых пациентов. Период полувыведения активного остатка составлял 16,7 ч у молодых взрослых пациентов, 24,9 ч у взрослых пациентов с умеренной почечной недостаточностью (или ~ в 1,5 раза больше, чем у молодых взрослых пациентов) и 28,8 ч у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (или ~ в 1,7 раза больше, чем у молодых взрослых пациентов). Концентрации рисперидона в плазме у пациентов с печеночной недостаточностью не изменялись, но средняя концентрация свободной фракции рисперидона в плазме повышалась на 37,1%. Клиренс и период полувыведения, а также концентрация активного остатка рисперидона при приеме внутрь у взрослых пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью существенно не отличались от этих параметров у молодых здоровых взрослых пациентов.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика рисперидона, 9-гидрокси рисперидона и активной антипсихотической фракции у детей сопоставима с таковой для взрослых пациентов.

Влияние пола, расы и курения

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил очевидного влияния пола, расы или курения на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.

5.3 Доклинические данные по безопасности

В исследованиях (суб)хронической токсичности, в рамках которых препарат вводили половозрелым крысам и собакам, дозозависимые эффекты были отмечены в половых путях

6641 - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Республики Беларусь

самцов и самок, а также в молочной железе. Данные эффекты были связаны с повышением уровней пролактина в сыворотке крови в результате блокирующей допаминовые D₂-рецепторы активности рисперидона. Кроме того, исследования тканей в культуре указывают на то, что рост клеток в опухолях молочной железы человека может стимулироваться пролактином. Рисперидон не оказывал тератогенного действия у крыс и кроликов. В исследованиях репродуктивной функции, проводившихся для рисперидона на крысах, наблюдалось неблагоприятное воздействие на поведение родителей при спаривании, а также на массу тела при рождении и выживаемость потомства. У крыс внутриутробное воздействие рисперидона приводило к когнитивным расстройствам во взрослом возрасте. Другие антагонисты дофамина при введении беременным животным оказывали негативное влияние на обучаемость и развитие моторики у потомства. В исследовании токсичности, проводившемся на молодых крысах, наблюдалась повышенная смертность новорожденных и задержка в физическом развитии. В 40-недельном исследовании с участием молодых собак отмечалась задержка полового созревания. Исходя из АУС, превышение максимального уровня воздействия на человека для подростков (1,5 мг/сут) в 3,6 раза не влияло на рост длинной кости у собак; в то время как влияние на рост длинных костей и половое созревание наблюдалось при превышении максимального уровня воздействия на человека для подростков в 15 раз.

В ряде последовательных тестов рисперидон не проявил генотоксичности. При пероральном исследовании канцерогенности рисперидона, проводившемся на крысах и мышах, наблюдалось увеличение аденом гипофиза (мыши), эндокринных аденом поджелудочной железы (крысы) и аденом молочной железы (оба вида). Рост этих опухолей может быть связан с длительным антагонизмом дофамина D₂ и гиперпролактинемией. Значимость данной информации об опухолях у грызунов с точки зрения риска для человека неизвестна. Экспериментальные *in vitro* и *in vivo* модели на животных демонстрируют, что в высоких дозах рисперидон может вызывать удлинение интервала QT, что теоретически связано с повышенным риском развития двунаправленной тахикардии у пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: маннит, бутилированный метакрилата сополимер основной, повидон K25, целлолоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллолоза низкозамещенная HP-21, аспартам, красновидон, железа оксид красный (E172), ароматизаторы мята колосковая и мята перечная, кальция силикат, магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке.

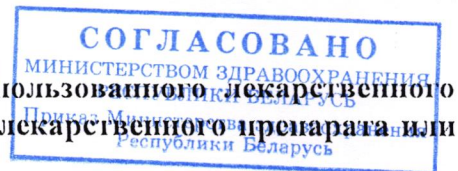
Не требуется особых температурных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в блистере (ОПА/А/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6641 - 2018



6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьепка цеста 6, 8501 Ново место, Словения