

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рisperидон-СЗ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Рisperидон-СЗ, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Рisperидон-СЗ, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рisperидон.

Рisperидон-СЗ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1 мг рisperидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Рisperидон-СЗ, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг рisperидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Рisperидон-СЗ, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 4 мг рisperидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый Е 110 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Рisperидон-СЗ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые с риской. Таблетки на изломе белого или почти белого цвета. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Рisperидон-СЗ, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на изломе белого или почти белого цвета.

Рisperидон-СЗ, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до зеленого цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на изломе белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- Лечение шизофрении у взрослых и детей от 13 лет.
- Лечение маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, средней и тяжелой степени у взрослых и детей от 10 лет.
- Краткосрочное (до 6 недель) лечение непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени, не поддающейся нефармакологическим методам коррекции, и при наличии риска 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 комплексной программы лечения, в том числе психологических и образовательных мероприятий. Рisperидон должен назначаться

специалистом в области детской неврологии и детской психиатрии или врачом, хорошо знакомым с лечением расстройств поведения у детей и подростков.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В начале дозирования и при увеличении дозы, а также при необходимости приема дозировки рисперидона 0,25 мг следует применять соответствующие лекарственные формы рисперидона с возможностью дозирования по 0,25 мг.

Взрослые

Шизофрения

Препарат Рисперидон-СЗ может применяться 1 или 2 раза в сутки.

Начальная доза препарата Рисперидон-СЗ составляет 2 мг в сутки. На второй день дозу следует увеличить до 4 мг в сутки. С этого момента дозу можно либо сохранить на прежнем уровне, либо индивидуально скорректировать при необходимости. Обычно оптимальной дозой является 4–6 мг в сутки. В ряде случаев может быть оправдано более медленное увеличение дозы и более низкие начальная и поддерживающая дозы.

Дозы выше 10 мг в сутки не показали более высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами; могут вызывать появление экстрапирамидных симптомов. В связи с тем, что безопасность доз выше 16 мг в сутки не изучалась, дозы выше этого уровня применять не рекомендуется.

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

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Рекомендуемая начальная доза препарата Рисперидон-СЗ составляет 2 мг 1 раз в сутки.

При необходимости эта доза может быть повышена не менее чем через 24 часа на 1 мг в сутки. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 1–6 мг в сутки. Применение доз выше 6 мг в сутки у пациентов с маниакальными эпизодами не изучалось. Как и для любой другой симптоматической терапии, целесообразность продолжения лечения препаратом Рисперидон-СЗ должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

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

Непрекращающаяся агрессия у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера

Рекомендуется начальная доза рисперидона составляет 0,25 мг на прием 2 раза в сутки.

При необходимости возможно индивидуально увеличивать дозу по 0,25 мг 2 раза в сутки не чаще, чем через день. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 0,5 мг 2 раза в сутки. У некоторых пациентов, однако, эффективная доза может составлять по 1 мг 2 раза в сутки. Препарат Рисперидон-СЗ не должен применяться более 6 недель при непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера.

Во время лечения препаратом Рисперидон-СЗ необходима частая и регулярная оценка состояния пациента для решения вопроса о необходимости продолжения терапии.

После того, как у пациента будет достигнута целевая доза, можно перевести его на режим приема препарата 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Шизофрения

Рекомендуется начальная доза составляет 0,5 мг на прием 2 раза в сутки. Дозу можно индивидуально увеличивать на 0,5 мг 2 раза в сутки до 1–2 мг 2 раза в сутки.

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Рекомендуется начальная доза составляет 0,5 мг на прием 2 раза в сутки. Дозу можно

индивидуально увеличивать на 0,5 мг 2 раза в сутки до 1–2 мг 2 раза в сутки. Опыт применения у пациентов пожилого возраста ограничен, следует соблюдать осторожность.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

У пациентов с нарушением функции почек снижена способность выведения активной антипсихотической фракции по сравнению с другими пациентами. У пациентов с нарушением функции печени наблюдается повышенная концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови.

Начальная и поддерживающая доза в соответствии с показателями должна быть уменьшена в 2 раза, увеличение дозы у пациентов с нарушением функции почек и печени должно проводиться медленнее.

Препарат Рисперидон-СЗ следует применять с осторожностью у данной категории пациентов.

Дети

Шизофрения

Дети от 13 лет

Рекомендуется начальная доза составляет 0,5 мг на прием 1 раз в сутки утром или вечером. При необходимости дозу можно увеличить не менее чем через 24 часа на 0,5–1 мг в сутки до рекомендуемой дозы 3 мг в сутки при хорошей переносимости. Несмотря на эффективность, продемонстрированную при лечении шизофрении у подростков дозами 1–6 мг в сутки, не наблюдалось дополнительной эффективности при дозах выше 3 мг в сутки, а более высокие дозы вызывали больше нежелательных реакций. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

Отсутствует опыт применения в терапии шизофрении у детей младше 13 лет.

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Дети от 10 лет

Рекомендуется начальная доза составляет 0,5 мг на прием 1 раз в сутки, утром или вечером. При необходимости дозу можно увеличить не менее чем через 24 часа на 0,5–1 мг в сутки до рекомендуемой дозы 1–2,5 мг в сутки при хорошей переносимости. Несмотря на эффективность, продемонстрированную при лечении маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, у детей дозами 0,5–6 мг в сутки, не наблюдалось дополнительной эффективности при дозах выше 2,5 мг в сутки, а более высокие дозы вызывали большее количество нежелательных реакций. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

Непрекращающаяся агрессия в структуре расстройства поведения

Дети от 5 до 18 лет

Для пациентов с массой тела 50 кг и более рекомендуемая начальная доза препарата Рисперидон-СЗ составляет 0,5 мг 1 раз в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена на 0,5 мг 1 раз в сутки не менее чем через 24 часа. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 1 мг 1 раз в сутки. Однако для некоторых пациентов предпочтительней прием по 0,5 мг в сутки, тогда как другим пациентам требуется увеличение дозы до 1,5 мг в сутки.

Для пациентов с массой тела менее 50 кг рекомендуемая начальная доза рисперидона составляет 0,25 мг 1 раз в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена на 0,25 мг 1 раз в сутки не менее чем через 24 часа. Для большинства пациентов оптимальная доза рисперидона составляет 0,5 мг 1 раз в сутки. Однако для некоторых пациентов предпочтительней прием по 0,25 мг в сутки, тогда как другим пациентам требуется увеличение дозы до 0,75 мг в сутки.

Как и для любой другой симптоматической терапии, целесообразность продолжения лечения препаратом Рисперидон-СЗ должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

Применение у детей младше 5 лет не рекомендуется ввиду отсутствия данных.

Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами

В начале применения препарата Рисперидон-СЗ рекомендуется постепенно отменять

предшествующую терапию, если это клинически оправдано. В случае предыдущей терапии депо-формами антипсихотических препаратов терапию препаратом Рисперидон-СЗ рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии противопаркинсоническими препаратами.

Препарат Рисперидон-СЗ следует отменять постепенно. При резком прекращении приема антипсихотических препаратов в высоких дозах, в том числе рисперидона, в очень редких случаях наблюдали развитие синдрома «отмены» (тошнота, рвота, повышенное потоотделение и бессонница), возможны рецидивы психотических симптомов и появление непроизвольных движений (таких как акатизия, дистония и дискинезия).

Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к рисперидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы); обезвоживание и гиповолемия; нарушения мозгового кровообращения; болезнь Паркинсона; судороги (в том числе в анамнезе); почечная или печеночная недостаточность тяжелой степени (см. раздел 4.2.); злоупотребление лекарственными средствами или лекарственная зависимость; состояния, предрасполагающие к развитию тахикардии типа «пируэт» (брадикардия, нарушение электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT); опухоль мозга, кишечная непроходимость, случаи острой передозировки препаратами, синдром Рейе (противорвотный эффект рисперидона может маскировать симптомы этих состояний); факторы риска развития тромбоза венных сосудов; болезнь диффузных телец Леви; применение у пациентов пожилого возраста с цереброваскулярной деменцией; беременность.

Особые указания

Применение у пациентов пожилого возраста с деменцией

Повышение смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией

По результатам мета-анализа клинических исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией, применявших атипичные антипсихотические препараты, выявлено увеличение смертности по сравнению с группой плацебо. Смертность у пациентов, получавших рисперидон или плацебо, составила 4,0 % и 3,1 % соответственно. Средний возраст умерших пациентов составил 86 лет (диапазон 67–100 лет). По данным двух обширных наблюдательных исследований, у пациентов пожилого возраста с деменцией при лечении типичными антипсихотическими препаратами отмечается небольшое увеличение риска смерти по сравнению с таковым у пациентов, не получающих лечение. В настоящий момент собрано недостаточно данных для точной оценки указанного риска. Неизвестна и причина повышения данного риска. Также не определена степень, в которой повышение смертности может быть применимо к антипсихотическим препаратам, а не к особенностям данной группы пациентов.

Одновременное применение с фурсемидом

При одновременном приеме фурсемида и рисперидона внутрь у пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалась повышенная смертность (7,3 %, средний возраст 89 лет, диапазон 75–97 лет) по сравнению с группой, принимавшей только рисперидон

(3,1 %, средний возраст 84 года, диапазон 70–96 лет) и группой, принимавшей только фуросемид (4,1 %, средний возраст 80 лет, диапазон 67–90 лет). Увеличение смертности при применении фуросемида одновременно с рисперидоном отмечалось в 2-х из 4-х клинических исследований. Одновременное применение рисперидона с другими диуретиками (в основном с тиазидными диуретиками в малых дозах) не сопровождалось повышением смертности.

Не установлено патофизиологических механизмов, объясняющих данное наблюдение. Тем не менее, следует соблюдать особую осторожность при применении препарата в таких случаях. Перед применением необходимо тщательно оценивать соотношение «польза – риск». Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, принимающих другие диуретики одновременно с рисперидоном. Независимо от терапии, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пациентов пожилого возраста с деменцией.

У пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалось увеличение числа нежелательных реакций со стороны цереброваскулярной системы (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения), в том числе летальные случаи у пациентов (средний возраст 85 лет, диапазон 73–97 лет) при применении рисперидона по сравнению с плацебо.

Цереброваскулярные нежелательные реакции

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимающих некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось увеличение риска развития цереброваскулярных нежелательных реакций примерно в 3 раза. Сводные данные 6 плацебо-контролируемых исследований, включавших в основном пациентов пожилого возраста с деменцией (возраст более 65 лет), демонстрируют, что цереброваскулярные нежелательные реакции (серьезные и несерьезные) возникали у 3,3 % (33/1009) пациентов, принимавших рисперидон, и у 1,2 % (8/712) пациентов, принимавших плацебо. Соотношение рисков составляло 2,96 (1,34, 7,50) при доверительном интервале 95 %. Механизм повышения риска неизвестен. Нельзя исключить увеличение риска при применении других антипсихотических препаратов или в других популяциях пациентов. Препарат Рисперидон-СЗ следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития инсульта.

Риск развития цереброваскулярных нежелательных реакций у пациентов с деменцией смешанного или сосудистого типа был значительно выше, чем у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Следовательно, рисперидон не следует применять у пациентов с деменцией любого типа, кроме деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера.

Необходимо оценивать соотношение «польза – риск» перед применением рисперидона у пациентов пожилого возраста с деменцией, учитывая факторы риска развития инсульта у каждого конкретного пациента. Пациентов и лиц, ухаживающих за ними, следует информировать о необходимости немедленно сообщить врачу о возможных проявлениях цереброваскулярных нарушений (таких как внезапная слабость или неподвижность/нечувствительность в области лица, ног, рук, а также затруднение речи и нарушение зрения). Следует немедленно принять необходимые лечебные меры, включая отмену рисперидона.

Препарат Рисперидон-СЗ может применяться только для кратковременной терапии непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, средней и тяжелой степени в качестве дополнения к нефармакологическим методам коррекции, в случае их неэффективности или ограниченной эффективности, и когда есть риск причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам.

Необходимо постоянно оценивать состояние пациента и необходимость продолжения терапии рисперидоном.

Ортостатическая гипотензия

В связи с α -адреноблокирующим действием рисперидона у некоторых пациентов возможно развитие ортостатической гипотензии, особенно в период начального подбора дозы. Описаны случаи клинически значимой артериальной гипотензии при одновременном применении рисперидона с гипотензивными препаратами в пострегистрационном периоде. Препарат Рисперидон-СЗ необходимо применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярные заболевания). Также необходима соответствующая коррекция дозы. Рекомендуется оценить возможность снижения дозы в случае развития гипотензии.

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

Случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза были описаны при применении антипсихотических препаратов, в том числе при применении рисперидона. Агранулоцитоз отмечался очень редко ($< 1/10000$ пациентов) в ходе пострегистрационного наблюдения. Пациенты с клинически значимым снижением количества лейкоцитов или лекарственно-индуцированной лейкопенией/нейтропенией в анамнезе должны находиться под наблюдением в первые несколько месяцев после начала терапии, а при появлении первых признаков клинически значимого снижения количества лейкоцитов, при отсутствии других причинных факторов, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении терапии рисперидоном.

Пациенты с клинически значимой нейтропенией должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления лихорадки или других симптомов инфекции и немедленно начинать лечение при возникновении этих симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$) должны прекратить прием препарата Рисперидон-СЗ и в дальнейшем проводить мониторинг содержания количества лейкоцитов в крови до возвращения к нормальным показателям.

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные симптомы

Терапия антагонистами дофаминовых рецепторов может вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. В связи с тем, что потенциал стимуляции экстрапирамидных расстройств у рисперидона ниже, чем у классических нейролептиков, риск развития поздней дискинезии при его применении должен быть ниже, чем при применении классических нейролептиков. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая препарат Рисперидон-СЗ.

Экстрапирамидные симптомы и психостимуляторы

Следует соблюдать осторожность у пациентов, одновременно принимающих психостимуляторы (например, метилфенидат) и рисперидон, в связи с возможностью возникновения экстрапирамидных симптомов. В этих случаях рекомендуется постепенная отмена психостимуляторов.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При терапии антипсихотическими препаратами возможно развитие ЗНС, характеризующегося гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания и повышением активности креатинфосфокиназы в плазме крови, а также миоглобинурией (рабдомиолиз) и острой почечной недостаточностью. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая препарат Рисперидон-СЗ.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Применение антипсихотических препаратов, включая препарат Рисперидон-СЗ, у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, так как у обеих групп пациентов повышен риск развития ЗНС и увеличена чувствительность к антипсихотическим препаратам (включая притупление болевой чувствительности, спутанность сознания, постуральную нестабильность с частыми падениями и экстрапирамидные симптомы). При приеме рисперидона возможно ухудшение течения болезни Паркинсона.

Гипергликемия и сахарный диабет

Описаны случаи развития гипергликемии, сахарного диабета, также наблюдалось обострение уже имеющегося сахарного диабета. Оценка взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и отклонениями в показателях концентраций глюкозы затруднена из-за возможности повышения фонового риска развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией, а также из-за повышения частоты встречаемости сахарного диабета в популяции в целом. С учетом дополнительных влияющих факторов, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и нежелательных реакций, относящихся к гипергликемии, до конца не ясна. В некоторых случаях отмечено предшествующее терапии увеличение массы тела, которое можно расценивать как предрасполагающий фактор. В очень редких случаях наблюдали развитие кетоацидоза и редко – диабетической комы. Как и при приеме любых антипсихотических препаратов пациенты должны находиться под наблюдением врача, следует контролировать симптомы гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Увеличение массы тела

Наблюдается значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить регулярный контроль массы тела пациентов.

Гиперпролактинемия

На основании результатов исследований *in vitro* сделано предположение, что рост опухолевых клеток молочных желез может стимулироваться пролактином. Несмотря на то, что в клинических и эпидемиологических исследованиях не выявлено четкой связи гиперпролактинемии с приемом антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при применении рисперидона пациентам с отягощенным анамнезом. Препарат Рисперидон-СЗ следует применять с осторожностью у пациентов с существующей гиперпролактинемией и у пациентов с возможными пролактин-зависимыми опухолями.

Удлинение интервала QT

В очень редких случаях отмечено удлинение интервала QT в пострегистрационном периоде. Как и при применении других антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при применении препарата Рисперидон-СЗ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипомagneмия), так как это может повысить риск аритмогенного действия или при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Судороги

Препарат Рисперидон-СЗ следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или при состояниях, сопровождающихся снижением порога судорожной активности.

Приапизм

Так как рисперидон обладает α -адреноблокирующим эффектом, при применении возможно развитие приапизма.

Нарушение регуляции температуры тела

При применении антипсихотических препаратов описывается такой нежелательный эффект, как нарушение терморегуляции. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Рисперидон-СЗ у пациентов, которые могут подвергаться действию факторов, вызывающих повышение температуры тела, таких как интенсивная физическая нагрузка, дегидратация, высокая температура окружающей среды, одновременное применение с препаратами, обладающими антихолинергической активностью.

Противорвотный эффект

В доклинических исследованиях применения рисперидона наблюдался противорвотный эффект. Данный эффект при возникновении у людей может маскировать признаки и симптомы передозировки некоторых препаратов или таких заболеваний, как кишечная непроходимость, синдром Рейе и опухоль мозга.

Нарушение функции почек и печени

У пациентов с нарушением функции почек способность к выведению активной антипсихотической фракции ниже, чем у взрослых пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции печени повышается концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических препаратов описаны случаи венозной тромбоэмболии. Необходимо выявлять все возможные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений до начала и во время терапии препаратом Рисперидон-СЗ и принимать профилактические меры.

Интраоперационный синдром «дряблой» радужки (ИСДР)

ИСДР отмечался во время хирургического вмешательства по поводу катаракты у пациентов, получавших препараты, обладающие антагонизмом к α_1 -адренорецепторам, включая рисперидон. ИСДР может повышать риск осложнений со стороны органа зрения во время и после проведения хирургического вмешательства. Необходимо заблаговременно проинформировать хирурга-офтальмолога о применении препаратов, обладающих антагонизмом к α_1 -адренорецепторам в настоящее время или в прошлом. Потенциальная польза отмены терапии препаратами, обладающими антагонизмом к α_1 -адренорецепторам, до хирургического вмешательства по поводу катаракты не установлена. Необходимо оценить соотношение «польза – риск» отмены терапии антипсихотическим препаратом.

Дети

Перед применением препарата Рисперидон-СЗ у детей или подростков с умственной отсталостью необходимо провести тщательную оценку их состояния на предмет наличия физических или социальных причин агрессивного поведения, таких как боль или неадекватные требования социальной среды.

Седативный эффект рисперидона должен тщательно отслеживаться в данной популяции из-за возможного влияния на способность к обучению. Изменение времени приема рисперидона может снизить влияние седации на внимание подростков и детей.

Применение рисперидона было связано с увеличением средних показателей массы тела и индекса массы тела. Изменения роста в ходе долгосрочных исследований находились в рамках ожидаемых возрастных норм. Влияние длительного приема рисперидона на половое развитие и рост полностью не изучено.

В связи с возможным влиянием продолжительной гиперпролактинемии на рост и половое развитие у детей и подростков, должна проводиться регулярная клиническая оценка гормонального статуса, в том числе измерение роста, массы тела, наблюдение за половым развитием, менструальным циклом и другими возможными пролактин-зависимыми эффектами.

Во время терапии рисперидоном должно проводиться регулярное обследование с целью

выявления экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств.

Вспомогательные вещества

Препарат Рисперидон-СЗ содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Препарат Рисперидон-СЗ в дозировке 4 мг содержит алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е 110, который может вызывать аллергические реакции и противопоказан к применению у детей.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Препараты, увеличивающие интервал QT

Как и в случае с прочими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при совместном применении рисперидона с препаратами, увеличивающими интервал QT, например, с антиаритмическими средствами (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол и др.), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин и др.), тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин и др.), некоторыми антигистаминными препаратами, прочими антипсихотическими средствами, некоторыми противомаларийными препаратами (хинин, мефлохин и др.), препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемию, гипوماгниемию), брадикардию или ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.

Препараты центрального действия и алкоголь

Рисперидон следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами и веществами центрального действия, особенно с алкоголем, опиатами, антигистаминными препаратами и бензодиазепинами из-за повышенного риска седации.

Леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов

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

Психостимуляторы

Одновременное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) с рисперидоном может привести к появлению экстрапирамидных симптомов при корректировке дозы одного или обоих препаратов.

Гипотензивные препараты

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

Палиперидон

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

Фармакокинетические взаимодействия

Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона.

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

рисперидона.

Мощные ингибиторы изофермента CYP2D6

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp

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

Индукторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp

Совместное применение рисперидона с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и/или P-gp может снизить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и карбамазепина или другого мощного индуктора изофермента CYP3A4 и/или P-gp, следует скорректировать дозу 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, прочно связывающиеся с белками плазмы

При совместном 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.

Влияние других препаратов на фармакокинетику рисперидона

Антибактериальные препараты

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

Антихолинэстеразные препараты

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

Противоэпилептические препараты

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

Противогрибковые препараты

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

Нейролептики

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

Противовирусные препараты

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

β-адреноблокаторы

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

Блокаторы кальциевых каналов

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

Желудочно-кишечные препараты

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

Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты

- Флуоксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, повышает концентрацию рисперидона в плазме крови, но в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции.
- Пароксетин, мощный ингибитор 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.
- Трициклические антидепрессанты могут увеличить концентрацию рисперидона в плазме, но не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.
- Сертралин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, а флувоксамин – слабым ингибитором изофермента CYP3A4. В дозах до 100 мг/сут сертралин и флувоксамин не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. Однако применение сертралина или флувоксамина в дозах выше 100 мг/сут может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.

Влияние рисперидона на фармакокинетику других препаратов

Противоэпилептические препараты

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

Нейролептики

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

Сердечные гликозиды

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

Препараты лития

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

Одновременное применение с фуросемидом

См. информацию о повышенной смертности у пожилых пациентов с деменцией, одновременно принимающих фуросемид, в разделе 4.4.

Дети

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Новорожденные, подвергшиеся воздействию антипсихотических препаратов (в том числе, рисперидоном) в течение 3 триместра беременности, подвергаются риску нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или симптомы отмены, которые могут различаться по степени тяжести и продолжительности после родов. Имеются сообщения о возбуждении, снижении или повышении мышечного тонуса, треморе, сонливости, нарушении функции дыхания или затруднениях при кормлении. Поэтому новорожденных следует внимательно наблюдать.

Препарат Рисперидон-СЗ не следует использовать в период беременности без явной необходимости. При необходимости прекращения приема препарата при беременности, отмену препарата следует проводить постепенно.

Лактация

В исследованиях у животных рисперидон и 9-гидрокси-рисперидон проникали в грудное молоко. Кроме того, было продемонстрировано, что рисперидон и 9-гидроксирисперидон в небольших количествах проникают в грудное молоко у человека. Данные о нежелательных реакциях у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют. Поэтому вопрос о грудном вскармливании должен решаться с учётом возможного риска для ребёнка.

Фертильность

Как и другие лекарственные средства – антагонисты D2-дофаминовых рецепторов, рисперидон способствует увеличению уровня пролактина. Гиперпролактинемия способствует угнетению гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса, что приводит к снижению секреции гонадотропина гипофиза. Это, в свою очередь, способствует подавлению репродуктивной функции в результате нарушения синтеза гонадных стероидов у женщин и мужчин.

В доклинических исследованиях значимых эффектов не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Рisperидон может в небольшой или умеренной степени оказывать воздействие на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентам следует рекомендовать отказаться от вождения автомобиля и от работы с механизмами до выяснения их индивидуальной чувствительности к препарату.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями (частота возникновения $\geq 10\%$) являлись: паркинсонизм, седация, головная боль и бессонница.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции рisperидона в терапевтических дозах приведены с распределением по частоте и системам органов. Частота нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их важности.

Инфекции и инвазии: часто – пневмония, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции уха, грипп; нечасто – инфекции дыхательных путей, цистит, инфекции глаз, тонзиллит, опихомикоз, флегмона, местная инфекция, вирусные инфекции, акродерматит; редко – инфекция.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – нейтропения, снижение количества лейкоцитов, тромбоцитопения, анемия, снижение гематокрита, повышение количества эозинофилов; редко – агранулоцитоз³.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность; редко – анафилактическая реакция³.

Эндокринные нарушения: часто – гиперпролактинемия¹; редко – нарушение выработки антидиуретического гормона, глюкозурия.

Нарушения метаболизма и питания: часто – повышение массы тела, повышение аппетита, снижение аппетита; нечасто – сахарный диабет², гипергликемия, полидипсия, снижение массы тела, анорексия, повышение уровня холестерина в крови; редко – водная интоксикация³, гипогликемия, гиперинсулинемия³, повышение уровня триглицеридов в крови; очень редко – диабетический кетоацидоз.

Психические нарушения: очень часто – бессонница⁴; часто – нарушения сна, возбуждение, депрессия, тревога; нечасто – мании, спутанность сознания, снижение либидо, нервозность, ночные кошмары; редко – уплощение аффекта, аноргазмия, кататония, сомнамбулизм; очень редко – расстройство пищевого поведения, связанное со сном.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – седация, сонливость, паркинсонизм⁴, головная боль; часто – акатизия⁴, дистония⁴, головокружение, дискинезия⁴, тремор; нечасто – поздняя дискинезия, ишемия головного мозга, отсутствие ответа на стимуляцию, потеря сознания, сниженный уровень сознания, судороги⁴, обморок, психомоторная гиперактивность, нарушение равновесия, нарушение координации, постуральное головокружение, нарушение внимания, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия; редко – ЗНС, цереброваскулярные нарушения, диабетическая кома, тремор головы.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткое зрение, конъюнктивит; нечасто – светобоязнь, сухость глаз, усиленное слезотечение, гиперемия глаза; редко – глаукома, произвольные вращения глазных яблок, нарушение движения глаза, образование корок на краю века, интраоперационный синдром дряблой радужки³.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – шум в ушах, вертиго, боль в ухе.

Нарушения со стороны сердца: часто – тахикардия; нечасто – фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, нарушение проведения, удлинение электрокардиографического интервала QT, брадикардия, отклонения электрокардиографических показателей, ощущение сердцебиений; редко – синусовая аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия; нечасто – гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы; редко – эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен.

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

Желудочно-кишечные нарушения: часто – боли в области живота, дискомфорт в желудке, рвота, диарея, запор, тошнота, диспепсия, сухость во рту, зубная боль; нечасто – недержание кала, фекалома, гастроэнтерит, дисфагия, метеоризм; редко – панкреатит, непроходимость кишечника, отечность языка, хейлит; очень редко – илеус.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности трансаминаз, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности ферментов печени; редко – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, эритема; нечасто – крапивница, зуд, алопеция, гиперкератоз, экзема, сухость кожи, изменение цвета кожи, акне, себорейный дерматит, воспаление кожи, нарушение кожных покровов; редко – токсикодермия, перхоть; очень редко – отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – мышечные спазмы, болезненность скелетных мышц, боли в спине, артралгия; нечасто – повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, вынужденное положение тела, тугоподвижность сустава, отек сустава, мышечная слабость, боль в шее; редко – рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – энурез; нечасто – поллакиурия, задержка мочеиспускания, дизурия.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния: редко – синдром «отмены» у новорожденных³.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, аменорея, нарушение менструального цикла⁴, гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, болезненность молочной железы, дискомфортные ощущения в молочной железе, выделения из влагалища; редко – приапизм³, задержка менструального цикла, неспособность эякуляции, нагрубание молочных желез, увеличение молочных желез, выделение из молочной железы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – отек⁴, лихорадка, астения, утомляемость, боль; нечасто – отек лица, повышение температуры тела, нарушение походки, плохое самочувствие, жажда, дискомфорт в области грудной клетки, озноб, недомогание, дискомфорт; редко – гипотермия, похолодание конечностей, снижение температуры тела, синдром «отмены», уплотнение органов и тканей³.

¹ Гиперпролактинемия в некоторых случаях может быть причиной появления гинекомастии, нарушений менструального цикла, аменореи, ановуляции, галактореи, нарушения фертильности, снижения либидо, эректильной дисфункции.

² В ходе плацебо-контролируемых исследований сахарный диабет был зарегистрирован у 0,18 % участников, получавших ризперидон, по сравнению с частотой 0,11 % в группе плацебо. Общая частота

во всех клинических исследованиях составила 0,43 % у всех пациентов, получавших рисперидон.

³ Не наблюдалось в клинических исследованиях, но наблюдалось в ходе пострегистрационного применения рисперидона.

⁴ Экстрапирамидные нарушения могут быть следующими: *паркинсонизм* (гиперсекреция слюны, ригидность скелетных мышц, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу шестеренки, брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, мышечное напряжение, акинезия, ригидность затылочных мышц, ригидность мышц, паркинсоническая походка и нарушение глабеллярного рефлекса, паркинсонический тремор в покое), *акатизия* (акатизия, беспокойство, гиперкинезия и синдром беспокойных ног), тремор, *дискинезия* (дискинезия, мышечная судорога, хореоатетоз, атетоз и миоклонусы), дистония. К *дистонии* относятся: дистония, гипертония, кривошея, непроизвольные сокращения мышц, мышечная контрактура, блефароспазм, движения глазных яблок, паралич языка, спазм лицевых мышц, ларингоспазм, миотония, опистотонус, спазм ротоглотки, изгиб туловища в сторону большого сокращения мышц, спазм мышц языка и тризм. Следует отметить, что в перечень включен более широкий спектр симптомов, которые необязательно имеют экстрапирамидное происхождение. К *бессоннице* относятся инициальная инсомния, интрасомническое расстройство. К *судорогам* относятся большие судорожные припадки. К *нарушениям менструального цикла* относятся нерегулярные менструации, олигоменорея. К *отекам* относятся анасарка, периферические отеки и мягкий отек.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные при применении лекарственных форм палиперидона

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, поэтому профили нежелательных реакций для этих соединений (включая как оральные, так и инъекционные лекарственные формы) актуальны друг для друга. Помимо вышеуказанных нежелательных реакций при применении препаратов палиперидона были отмечены следующие нежелательные реакции, которые, как можно ожидать, будут развиваться и при терапии рисперидоном.

Нарушения со стороны сердца

Синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Эффекты, характерные для данного класса препаратов

Как и в случае с другими антипсихотическими препаратами, в период пострегистрационного применения рисперидона очень редко отмечались случаи удлинения интервала QT. Среди других эффектов, характерных для класса антипсихотических препаратов, наблюдались желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, внезапная смерть, остановка сердца и пируэтная тахикардия.

Венозная тромбоэмболия

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

Увеличение массы тела

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

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

около 5 кг в год.

Особые группы пациентов

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

Пациенты пожилого возраста с деменцией

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

Дети

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

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

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. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В целом, наблюдаемые симптомы передозировки представляли собой уже известные фармакологические эффекты рисперидона в усиленной форме: сонливость, седация, тахикардия, артериальная гипотензия, экстрапирамидные симптомы. Наблюдалось удлинение интервала QT и судороги. Двухнаправленная желудочковая тахикардия отмечалась в совместном приеме повышенной дозы рисперидона и пароксетина.

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

Лечение

Следует добиться и поддерживать свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватного снабжения кислородом и вентиляции. Прием активированного угля вместе со слабительным следует проводить только в том случае, если препарат был принят не более одного часа назад. Следует немедленно начать мониторинг ЭКГ для выявления возможных аритмий.

Специфического антидота не существует, должна проводиться соответствующая симптоматическая терапия. Артериальную гипотонию и сосудистый коллапс следует устранять внутривенными инфузиями жидкости и/или симпатомиметическими

препаратами. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов следует назначить антихолинергические препараты. Постоянное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до исчезновения симптомов интоксикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; другие антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AX08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Рisperидон – это селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5-HT₂ и дофаминергическим D₂-рецепторам. Risperидон связывается также с α₁-адренергическими рецепторами и несколько слабее с H₁-гистаминергическими и α₂-адренергическими рецепторами. Risperидон не обладает тропностью к холинергическим рецепторам. Risperидон уменьшает продуктивную симптоматику шизофрении, вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики. Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину, вероятно, уменьшает склонность к экстрапирамидным нежелательным реакциям и расширяет терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Risperидон после перорального приема полностью абсорбируется, достигая максимальных концентраций в плазме через 1–2 часа. Абсолютная биодоступность risperидона после приема внутрь составляет 70 %. Относительная биодоступность после приема внутрь risperидона в форме таблеток составляет 94 %, по сравнению с risperидоном в форме раствора. Пища не оказывает влияния на абсорбцию risperидона, поэтому препарат можно назначать независимо от приема пищи. Равновесная концентрация risperидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидрокси-рисперидона достигается в течение 4–5 дней.

Распределение

Risperидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1–2 л/кг. В плазме risperидон связывается с альбумином и α₁-кислым гликопротеином. Risperидон на 90 % связывается белками плазмы, 9-гидрокси-рисперидон – на 77 %.

Биотрансформация

Risperидон биотрансформируется изоферментом CYP2D6 до 9-гидрокси-рисперидона, который обладает аналогичным risperидону фармакологическим действием. Risperидон и 9-гидроксирисперидон составляют активную антипсихотическую фракцию. Изофермент CYP2D6 подвержен генетическому полиморфизму. У пациентов с интенсивным метаболизмом по изоферменту CYP2D6 risperидон быстро превращается в 9-гидроксирисперидон, в то время как у пациентов со слабым метаболизмом данная трансформация происходит гораздо медленнее. Хотя пациенты с интенсивным метаболизмом имеют более низкую концентрацию risperидона и более высокую концентрацию 9-гидроксирисперидона, чем пациенты со слабым метаболизмом, суммарная фармакокинетика risperидона и 9-гидроксирисперидона (активная антипсихотическая фракция) после приема одной или нескольких доз схожа у пациентов с интенсивным и со слабым метаболизмом CYP2D6.

Другим путем биотрансформации risperидона является N-деалкилирование. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что risperидон в клинически значимых концентрациях, в целом, не ингибирует метаболизм лекарственных препаратов, подвергающихся биотрансформации изоферментами системы P450, включая

СУР1А2, СУР2А6, СУР2С8/9/10, СУР2D6, СУР2Е1, СУР3А4 и СУР3А5.

Элиминация

Через неделю после начала приема препарата 70 % дозы выводится с мочой, 14 % – с калом. В моче рисперидон совместно с 9-гидрокси-рисперидоном составляют 35–45 % дозы. Остальное количество составляют неактивные метаболиты. После перорального приема у пациентов с психозом рисперидон выводится из организма с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) около 3 часов. $T_{1/2}$ 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 часа.

Линейность

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

Пожилой возраст

После однократного приема рисперидона у пожилых пациентов концентрации активной антипсихотической фракции в плазме были в среднем на 43 % больше, $T_{1/2}$ длился на 38 % дольше, а клиренс уменьшался на 30 %.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось повышение плазменной концентрации и понижение клиренса активной антипсихотической фракции в среднем на 60 %.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью концентрации рисперидона в плазме не изменялись, однако средняя концентрация свободной фракции рисперидона увеличивалась на 35 %.

Пол, раса, курение

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

Дети

Фармакокинетика рисперидона, 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции у детей сопоставима у взрослых пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рисперидон-СЗ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

лактозы моногидрат (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500)
магния стеарат
крахмал картофельный
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171

Рисперидон-СЗ, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

лактозы моногидрат (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500)
магния стеарат

крахмал картофельный
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
Оболочка таблетки
гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104
Рisperидон-СЗ, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки
лактозы моногидрат (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500)
магния стеарат
крахмал картофельный
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
Оболочка таблетки
гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104
алюминиевый лак на основе красителя бриллиантовый голубой Е 133
алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е 110

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или фольги алюминиевой.

По 30 или 100 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Свободное пространство в банках и флаконах заполняют ватой медицинской гигроскопической.

На банки, флаконы наклеивают этикетки.

По 2, 3 контурные ячейковые упаковки, банку или флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово,
ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

тел/факс: +7 (495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское,
гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: +7 (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рисперидон-СЗ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>