

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

Рisperидон - КРКА, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рisperидон.

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

Каждая таблетка содержит 1 мг рisperидона.

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

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

Каждая таблетка содержит 2 мг рisperидона.

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

Рisperидон - КРКА, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 3 мг рisperидона.

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

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

Каждая таблетка содержит 4 мг рisperидона.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

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

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета.

Рисперидон - КРКА, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой желтого цвета.

Рисперидон - КРКА, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с риской на одной стороне.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой светло-зеленого 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 критериями 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. Рисперидон должен назначаться специалистом в области детской неврологии и детской психиатрии или врачом, хорошо знакомым с лечением расстройств поведения у детей и подростков.

4.2. 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 - КРКА может применяться 1 или 2 раза в сутки.

Начальная доза препарата Рисперидон - КРКА составляет 2 мг в сутки. На второй день дозу можно 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 два раза в сутки.

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Рекомендуемая начальная доза препарата Рисперидон - КРКА 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 - КРКА должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

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

Непрекращающаяся агрессия у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера

Рекомендуемая 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 - КРКА не должен применяться более 6 недель

при непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера.

Во время лечения препаратом Рисперидон - КРКА 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 один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Шизофрения

Рекомендуемая 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

Рекомендуемая 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 группами пациентов. У пациентов с нарушением функции печени наблюдается повышенная концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови.

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

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

Дети

Шизофрения

Дети от 13 лет

Рекомендуемая 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

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг на прием 1 раз в сутки утром или вечером. При необходимости дозировку 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 условии 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 побочных эффектов. 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 рекомендованная начальная доза препарата Рисперидон - КРКА 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 рекомендованная 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 - КРКА 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 - КРКА рекомендуется постепенно отменять предшествующую терапию, если это клинически оправдано. В случае предыдущей терапии депо-формами антипсихотических препаратов терапию препаратом Рисперидон - КРКА рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции.

Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии антипаркинсоническими препаратами.

Препарат Рисперидон - КРКА 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.

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 лекарств, 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.

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 фуросемидом

При одновременном приеме фуросемида 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, принимавших 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 - КРКА 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 препарата Рисперидон - КРКА 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 - КРКА 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 - КРКА 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 артериальной гипотензии.

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

Случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза были описаны при применении антипсихотических средств, 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 - КРКА 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 - КРКА.

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 - КРКА.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Применение антипсихотических препаратов, включая препарат Рисперидон - КРКА, 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 явлений, 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 средств 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 - КРКА 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 средств, следует соблюдать осторожность при применении препарата Рисперидон - КРКА у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия), так как это может повысить риск аритмогенного действия, или при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Судороги

Препарат Рисперидон - КРКА 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 - КРКА 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 - КРКА 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 препарат 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 средством.

Дети

Перед применением препарата Рисперидон - КРКА 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 долговременных 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 пролактинзависимыми эффектами.

Во время терапии риспериδοном должно проводиться регулярное обследование с целью выявления экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой препарата

Препараты, удлиняющие интервал QT

Как и в случае с другими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Рисперидон - КРКА с препаратами, удлиняющими интервал QT, например, с антиаритмическими средствами (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропafenон, 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, гипомагниемию), брадикардию или ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.

Препараты центрального действия и алкоголь

Препарат Рисперидон - КРКА 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.

Леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов

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

Психостимуляторы

При одновременном применении психостимуляторов (например, метилфенидата) и рисперидона изменение порядка приема одного или обоих препаратов может привести к появлению экстрапирамидных симптомов (см. раздел 4.4.).

Гипотензивные препараты

При применении рисперидона одновременно с гипотензивными препаратами в пострегистрационном периоде наблюдалась клинически значимая артериальная гипотензия.

Палиперидон

Не рекомендуется одновременно применять препарат Рисперидон - КРКА и палиперидон, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Одновременное применение комбинации рисперидона и палиперидона может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции.

Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой препарата

Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона.

Рисперидон в основном метаболизируется изоферментом CYP2D6 и, в меньшей степени, изоферментом CYP3A4. Рисперидон и его активный метаболит 9-гидроксирисперидон являются субстратами Р-гликопротеина (Р-рр). Препараты, влияющие на активность изофермента CYP2D6, и 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, следует скорректировать дозу препарата Рисперидон - КРКА.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и (или) Р-рр

Одновременное применение препарата Рисперидон - КРКА 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) P-gp следует скорректировать дозу препарата Рисперидон - КРКА.

Индукторы изофермента CYP3A4 и (или) P-gp

Одновременное применение препарата Рисперидон - КРКА с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и (или) P-gp 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) P-gp, следует скорректировать дозу препарата Рисперидон - КРКА. Действие индукторов изофермента CYP3A4 проявляется с течением времени, поэтому может потребоваться до 2 недель для достижения максимального эффекта после начала приема. Соответственно при отмене индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться до 2 недель для исчезновения эффекта.

Препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови

При одновременном применении препарата Рисперидон - КРКА с препаратами, обладающими высокой связью с белками плазмы крови, не наблюдается клинически значимого вытеснения препарата из комплекса с белками плазмы крови.

При применении сопутствующего лечения следует обратиться к инструкции по медицинскому 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 крови.

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 крови. 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/сутки увеличивает концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме крови примерно на 70% при применении рисперидона в дозе от 2 до 8 мг/сутки.

Кетоконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сутки увеличивает концентрацию рисперидона в плазме крови и снижает концентрацию 9-гидроксирисперидона в плазме крови.

Нейролептики

Фенотиазины могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме крови, 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 крови, 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 крови.

Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта

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, 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/сутки в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. Однако более высокие дозы пароксетина могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона.

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 является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, а флувоксамин – слабым ингибитором изофермента CYP3A4. В дозах до 100 мг/сутки сертралин и флувоксамин не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. Однако применение сертралина или флувоксамина в дозах выше 100 мг/сутки 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 пациентов пожилого возраста 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.

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

4.6. Беременность, фертильность и лактация

Беременность

Контролируемых исследований применения рисперидона у беременных женщин не проводилось. В исследованиях на животных рисперидон не обладал тератогенным действием, однако наблюдались другие виды токсического действия на репродуктивную систему. Потенциальный риск применения рисперидона у человека неизвестен.

При применении женщинами антипсихотических средств (в том числе рисперидона) в течение третьего триместра беременности у новорожденных возникали обратимые экстрапирамидные симптомы и (или) синдром «отмены», которые варьировались по степени тяжести и длительности. Сообщалось о случаях ажитации, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, расстройства дыхания и затруднениях при кормлении. Поэтому новорожденные, матери которых принимали рисперидон во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением.

Применение препарата Рисперидон - КРКА во время беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости прекращения терапии во время беременности отмену препарата следует проводить постепенно.

Лактация

В исследованиях на животных рисперидон и 9-гидроксирисперидон проникали в грудное молоко. Было также продемонстрировано, что рисперидон и 9-гидроксирисперидон в небольших количествах проникают в грудное молоко человека. Нет данных о побочных эффектах у младенцев при грудном вскармливании. Поэтому вопрос о грудном вскармливании должен решаться с учетом возможного риска для ребенка.

Фертильность

Как и другие препараты, которые являются антагонистами дофаминовых D₂-рецепторов, рисперидон повышает концентрацию пролактина в плазме крови. Гиперпролактинемия может подавлять секрецию гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к снижению секреции гипофизарного гонадотропина. Это, в свою очередь, может вызывать подавление репродуктивной функции за счет нарушения стероидогенеза в половых железах у пациентов мужского и женского пола. В доклинических исследованиях значимых эффектов не наблюдалось.

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

Препарат Рисперидон - КРКА может в небольшой или умеренной степени оказывать воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует рекомендовать отказаться от управления транспортными средствами 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.

Паркинсонизм и акатизия являются дозозависимыми нежелательными реакциями.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции рисперидона в терапевтических дозах приведены с распределением по частоте и системам органов. Частота нежелательных реакций классифицирована 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 $< 1/1000$ случаев), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК). В каждой группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

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, онихомикоз, флегмона, местная инфекция, вирусные инфекции, акародерматит;

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 плазме крови;

редко – водная интоксикация³, гипогликемия, гиперинсулинемия³, повышение уровня триглицеридов в плазме 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 – кататония, сомнамбулизм, уплощение аффекта, аноргазмия;

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 движений глаза, образование корок на краю века, ИСДР³.

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 интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), брадикардия, отклонения электрокардиографических показателей, ощущение сердцебиения;
редко – синусовая аритмия.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – артериальная гипертензия;
нечасто – артериальная 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 – боль в области живота, дискомфорт в желудке, рвота, диарея, запор, тошнота, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, 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, повышение активности ферментов печени в плазме крови;
редко – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожная сыпь, эритема;
нечасто – крапивница, кожный зуд, алопеция, гиперкератоз, экзема, сухость кожи, изменение цвета кожи, акне, себорейный дерматит, воспаление кожи, нарушение целостности 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, боль в спине, артралгия;

нечасто – повышение активности креатинфосфокиназы в плазме 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 мочевыделения, 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 груди, выделения 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 приводить к гинекомастии, нарушениям менструального цикла, аменорее, ановуляции, нарушению фертильности, снижению либидо, эректильной дисфункции и галакторее.

² В ходе плацебо-контролируемых исследований сахарный диабет был зарегистрирован у 0,18 % участников, получавших рисперидон, 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 рисперидона, 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, мышечная 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 большего 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.

Нежелательные эффекты, отмеченные при применении палиперидона

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, поэтому профили побочных реакций рисперидона и палиперидона актуальны друг для друга. В дополнение к вышеперечисленным нежелательным реакциям при применении палиперидона были отмечены нижеперечисленные побочные реакции, которые могут возникнуть и при применении рисперидона.

Нарушения со стороны сердца

Синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Класс-эффекты

Как и при применении других антипсихотических препаратов, были отмечены очень редкие случаи удлинения интервала QT в пострегистрационном периоде наблюдения. Другие класс-эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые при применении антипсихотических препаратов, удлиняющих интервал QT: желудочковые аритмии, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, внезапная смерть, остановка сердца и полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт».

Венозная тромбоэмболия

При применении 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 %).

У детей и подростков с кондуктивными и другими расстройствами поведения в ходе долгосрочных клинических исследований масса тела увеличивалась в среднем на 7,3 кг после 12 месяцев терапии. Ожидаемое увеличение массы тела у детей с нормальным развитием в возрасте от 5 до 12 лет составляет 3-5 кг в год, от 12 до 16 лет – 3-5 кг в год для девочек и около 5 кг в год для мальчиков.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Транзиторные ишемические атаки и инсульт наблюдались в ходе клинических исследований с частотой 1,4 % и 1,5 % соответственно у пациентов пожилого возраста с деменцией. Кроме того, следующие побочные действия отмечались у пациентов пожилого возраста с деменцией с частотой $\geq 5\%$ и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов: инфекции мочевыводящих путей, периферический отек, апатия и кашель.

Дети

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

Следующие побочные действия отмечались у детей (от 5 до 17 лет) с частотой $\geq 5\%$ и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов в ходе клинических исследований: сонливость/седация, утомляемость, головная боль, повышение аппетита, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, боль в области живота, 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сонливость, седация, тахикардия, артериальная гипотензия, экстрапирамидные расстройства, в редких случаях удлинение интервала QT и судороги. При передозировке у

пациентов, одновременно принимающих рисперидон и пароксетин, описано развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

В случае острой передозировки необходимо учитывать возможность передозировки от приема нескольких лекарственных препаратов.

Лечение

Обеспечить проходимость дыхательных путей для адекватной оксигенации и вентиляции. Прием активированного угля и слабительных средств следует проводить только в том случае, если рисперидон был принят не более 1 часа назад. Для своевременного диагностирования возможного нарушения ритма сердца необходимо как можно быстрее начать мониторинг ЭКГ. Специфический антидот отсутствует, должна проводиться соответствующая симптоматическая терапия. При снижении артериального давления и сосудистом коллапсе рекомендовано внутривенное введение инфузионных растворов и (или) симпатомиметических препаратов. В случае развития тяжелых экстрапирамидных симптомов – антихолинергические средства. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг ЭКГ проводят до полного 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

Рисперидон – селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотониновым 5-HT₂ и дофаминовым D₂-рецепторам. Рисперидон также связывается с α₁-адренорецепторами и, в меньшей степени, с H₁-гистаминовыми и α₂-адренорецепторами. Рисперидон не обладает тропностью к холинорецепторам. Рисперидон 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 снижает вероятность развития экстрапирамидных нарушений и расширяет терапевтическое действие препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Рisperидон после приема внутрь полностью абсорбируется, достигая максимальных концентраций в плазме крови через 1–2 часа. Абсолютная биодоступность рisperидона после приема внутрь составляет 70 %. Относительная биодоступность после приема внутрь рisperидона в форме таблеток составляет 94 % по сравнению с рisperидоном в форме раствора. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата, поэтому рisperидон можно применять независимо от времени приема пищи. Равновесная концентрация рisperидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидроксириперидона достигается в течение 4–5 дней.

Распределение

Рisperидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1–2 л/кг. В плазме крови рisperидон связывается с альбумином и α_1 -кислым гликопротеином. Рisperидон на 90 % связывается белками плазмы крови, 9-гидроксириперидон – на 77 %.

Биотрансформация

Рisperидон метаболизируется в печени с участием изофермента CYP2D6. Основной метаболит – 9-гидроксириперидон, который обладает сходной фармакологической активностью с рisperидоном. Рisperидон и 9-гидроксириперидон составляют активную антипсихотическую фракцию. Изофермент CYP2D6 подвержен генетическому полиморфизму. У пациентов с интенсивным метаболизмом по изоферменту CYP2D6 рisperидон быстро превращается в 9-гидроксириперидон, в то время как у пациентов со слабым метаболизмом по изоферменту CYP2D6 этот процесс происходит значительно медленнее. Хотя у пациентов с интенсивным метаболизмом концентрация рisperидона ниже, а концентрация 9-гидроксириперидона выше, чем у пациентов со слабым метаболизмом, фармакокинетика активной антипсихотической фракции после приема одной или нескольких доз сходна в обеих группах пациентов.

Другим путем метаболизма рisperидона является N-деалкилирование. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что рisperидон в клинически значимых концентрациях существенно не ингибирует метаболизм лекарственных препаратов, биотрансформирующихся под действием изоферментов системы цитохрома P450, в том числе CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

Элиминация

Через неделю после начала приема рisperидона 70 % дозы выводится почками (при этом выведение рisperидона и 9-гидроксириперидона почками составляет 35–45 % от принятой дозы, оставшаяся часть – неактивные метаболиты) и 14 % – через кишечник. После приема внутрь у пациентов с психозами период полувыведения ($T_{1/2}$) рisperидона

составляет около 3-х часов, $T_{1/2}$ 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции – 24 часа.

Линейность/нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

После однократного приема рисперидона у пациентов пожилого возраста концентрация активной антипсихотической фракции в плазме крови увеличилась в среднем на 43 %, $T_{1/2}$ – на 38 %, а клиренс снизился на 30 %.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пол, расовая принадлежность, курение

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Целлактоза*

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Опадрай 03Н28758 белый**

*Целлактоза представляет собой высушенное распылением соединение, состоящее из альфа-лактозы моногидрата и порошка целлюлозы, сухое вещество.

**Опадрай 03Н28758 белый:

- гипромеллоза
- титана диоксид (Е171)
- тальк
- пропиленгликоль

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

Целлактоза*

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Опадрай 03Н28758 белый**

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

*Целлактоза представляет собой высушенное распылением соединение, состоящее из альфа-лактозы моногидрата и порошка целлюлозы, сухое вещество.

**Опадрай 03Н28758 белый:

- гипромеллоза
- титана диоксид (Е171)
- тальк
- пропиленгликоль

Рисперидон - КРКА, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлактоза*

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Опадрай 03Н28758 белый**

Краситель хинолиновый желтый (E104)

*Целлактоза представляет собой высушенное распылением соединение, состоящее из альфа-лактозы моногидрата и порошка целлюлозы, сухое вещество.

**Опадрай 03Н28758 белый:

- гипромеллоза
- титана диоксид (E171)
- тальк
- пропиленгликоль

Рисперидон - КРКА, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлактоза*

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Опадрай 03Н28758 белый**

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Индигокармин (E132)

*Целлактоза представляет собой высушенное распылением соединение, состоящее из альфа-лактозы моногидрата и порошка целлюлозы, сухое вещество.

**Опадрай 03Н28758 белый:

- гипромеллоза
- титана диоксид (E171)
- тальк
- пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из комбинированного материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ – алюминиевой фольги.

По 2, 3 или 6 блистеров 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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000795)-(PT-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 18 мая 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

25 сентября 2023 г.

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