

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торендо Ку-таб, 0,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Торендо Ку-таб, 1 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Торендо Ку-таб, 2 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рисперидон.

Торендо Ку-таб, 0,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 0,5 мг рисперидона.

Торендо Ку-таб, 1 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 1 мг рисперидона.

Торендо Ку-таб, 2 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 2 мг рисперидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, аспартам (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Торендо Ку-таб, 0,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета с видимыми вкраплениями.

Торендо Ку-таб, 1 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета с видимыми вкраплениями.

Торендо Ку-таб, 2 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета с видимыми вкраплениями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Торендо Ку-таб показан к применению у взрослых и детей от 13 лет для лечения шизофрении.

Препарат Торендо Ку-таб показан к применению у взрослых и детей от 10 лет для лечения маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, средней и тяжелой степени.

Препарат Торендо Ку-таб показан к применению у взрослых для краткосрочного (до 6 недель) лечения 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.

Препарат Торендо Ку-таб показан к применению у детей от 5 лет и старше с умственной отсталостью, диагностированной в соответствии с критериями DSM-IV, при которой в силу тяжести агрессии или иного деструктивного поведения требуется медикаментозное лечение (краткосрочное (до 6 недель) симптоматическое лечение непрекращающейся агрессии в структуре расстройства поведения). 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.

Шизофрения

Препарат Торендо Ку-таб может применяться один или два раза в сутки.

Начальная доза препарата Торендо Ку-таб 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 и 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.

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Рекомендуемая начальная доза препарата Торендо Ку-таб составляет 2 мг один 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 Торендо Ку-таб должна регулярно оцениваться и подтверждаться. Пациентам, у которых наблюдается устойчивая сонливость, рекомендуется принимать половину суточной дозы два раза в сутки.

Необходимо регулярно оценивать и подтверждать целесообразность продолжения приема рисперидона.

Непрекращающаяся агрессия у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера

Рекомендуемая начальная доза рисперидона составляет 0,25 мг на прием два раза в сутки. При необходимости возможно индивидуальное увеличение дозы по 0,25 мг два раза в сутки с интервалом не менее 1 дня. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 0,5 мг два раза в сутки. У некоторых пациентов, однако, эффективная доза может составлять по 1 мг два раза в сутки. Препарат Торендо Ку-таб не должен применяться более 6 недель при непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Во время лечения препаратом Торендо Ку-таб 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 с почечной и печеночной недостаточностью

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 два раза; увеличение дозы у пациентов с нарушением функции печени и почек должно проводиться медленнее.

Препарат Торендо Ку-таб следует применять с осторожностью у данной категории пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Шизофрения

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

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг на прием два раза в сутки. Дозу можно индивидуально увеличивать на 0,5 мг два раза в сутки до 1-2 мг два раза в сутки. Опыт применения у пациентов пожилого возраста ограничен, в связи с чем следует соблюдать осторожность.

Дети

Шизофрения

Дети от 13 лет

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием один 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 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 побочных эффектов. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

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

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

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Дети от 10 лет

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием один 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 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 больше побочных эффектов. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

Непрекращающаяся агрессия в структуре расстройства поведения

Дети от 5 до 18 лет

Пациентам с массой тела 50 кг и более рекомендована начальная доза препарата Торендо Ку-таб 0,5 мг один раз в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена на 0,5 мг один раз в сутки не менее чем через 24 часа. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 1 мг один 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.

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

Как и для любой другой симптоматической терапии, целесообразность продолжения лечения препаратом Торендо Ку-таб 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 Торендо Ку-таб рекомендуется постепенно отменять предшествующую терапию, если это клинически оправдано. В случае предыдущей терапии депо-формами антипсихотических препаратов терапию препаратом Торендо Ку-таб рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии антипаркинсоническими препаратами.

Препарат Торендо Ку-таб 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

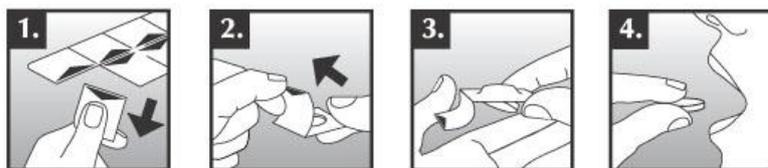
Внутрь, независимо от времени приема пищи.

Препарат Торендо Ку-таб в лекарственной форме таблетки, диспергируемые в полости рта, может применяться в качестве альтернативы препарату Торендо в лекарственной форме таблетки у пациентов, которые испытывают трудности при проглатывании таблетки.

Таблетки, диспергируемые в полости в полости рта, хрупкие, поэтому их не следует выдавливать через фольгу упаковки, так как они могут сломаться. Не следует брать таблетку мокрыми руками, так как таблетка может начать растворяться.

Таблетку следует принять сразу после вскрытия блистера.

Извлечь таблетку следует следующим образом:



1. Согнуть блистер по линии разрыва.
2. Вскрыть блистер, осторожно потянув за край фольги.
3. Осторожно извлечь таблетку.
4. Затем таблетку следует немедленно положить на язык и держать во рту в течение нескольких секунд до полного растворения, затем можно запить жидкостью.

Не следует смешивать таблетку во рту с пищей.

Также можно поместить таблетку в полный стакан воды и сразу выпить.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рисперидону и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Фенилкетонурия.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость фруктозы.
- 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 и/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, одновременное применение 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

У пациентов пожилого возраста с деменцией, получавших терапию атипичными антипсихотическими препаратами, наблюдалось увеличение смертности по сравнению с группой плацебо в исследованиях атипичных антипсихотических средств, включая рисперидон. 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 отмечено 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 патологических 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, одновременно 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.

При применении рисперидона по сравнению с плацебо у пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалось увеличение побочных эффектов со стороны цереброваскулярной системы (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения), в том числе смертельные случаи (средний возраст 85 лет, диапазон 73-97 лет).

Цереброваскулярные нежелательные явления

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимавших некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных побочных эффектов примерно в 3 раза. Сводные данные 6-ти плацебо-контролируемых исследований, включавших в основном пациентов пожилого возраста с деменцией (возраст более 65 лет) демонстрируют, что цереброваскулярные побочные эффекты (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 Торендо Ку-таб следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития инсульта.

Риск развития цереброваскулярных нежелательных явлений 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 Торендо Ку-таб у пациентов пожилого возраста с деменцией, учитывая факторы риска развития инсульта у каждого конкретного пациента. Пациентов и лиц, ухаживающих за ними, следует информировать о немедленном сообщении 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 Торендо Ку-таб 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 альфа-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 Торендо Ку-таб 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 препарата 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 и при отсутствии других причинных факторов, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении терапии рисперидоном.

Пациенты с клинически значимой нейтропенией должны находиться под тщательным наблюдением на предмет повышения температуры или других симптомов инфекции, и немедленно начинать лечение при возникновении таких симптомов. Пациентам с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$) необходимо отменить препарат Торендо Ку-таб и проводить контроль количества лейкоцитов в крови до возвращения их количества к нормальным показателям.

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные симптомы

Терапия антагонистами дофаминовых рецепторов может вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими произвольными 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 Торендо Ку-таб.

Экстрапирамидные симптомы и психостимуляторы

Следует соблюдать осторожность у пациентов, одновременно принимающих психостимуляторы (например, метилфенидат) и рисперидон, в связи с возможностью возникновения экстрапирамидных симптомов при корректировке дозы одного или обоих препаратов.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При терапии антипсихотическими препаратами, включая рисперидон, возможно развитие ЗНС, характеризующегося гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания и повышением сывороточной активности креатинфосфокиназы. У пациентов с ЗНС могут возникать также миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая рисперидон.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Применение антипсихотических препаратов, включая препарат Торендо Ку-таб, 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 и 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 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

На фоне терапии рисперидоном наблюдалось 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 у пациентов с отягощенным анамнезом. Препарат Торендо Ку-таб 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 Торендо Ку-таб 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 Торендо Ку-таб следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или при состояниях, сопровождающихся снижением порога судорожной активности.

Приапизм

Так как рисперидон обладает альфа-адреноблокирующим эффектом, при его 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 Торендо Ку-таб 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.

Венозная тромбоземболия

При применении антипсихотических препаратов описаны случаи венозной тромбоземболии. Необходимо выявлять все возможные факторы риска развития тромбоземболических осложнений до начала и во время терапии препаратом Торендо Ку-таб, также должны быть предприняты профилактические меры.

Интраоперационный синдром «дьябл» радужки (ИСДР)

ИСДР отмечался во время операции по поводу катаракты у пациентов, получавших препараты, обладающие антагонизмом к альфа₁-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 альфа₁-адренорецепторам в настоящее время или в прошлом. Потенциальная польза отмены терапии препаратами, обладающими антагонизмом к альфа₁-адренорецепторам, перед хирургическим вмешательством по поводу катаракты не установлена, в связи с чем необходимо оценить соотношение пользы/риска отмены антипсихотической терапии.

Дети

Перед применением препарата Торендо Ку-таб 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 пролактин-зависимыми эффектами.

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

Вспомогательные вещества

Сорбитол

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы противопоказано принимать этот препарат.

Аспартам

Препарат содержит источник фенилаланина. Может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.

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 Торендо Ку-таб 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 (гипокалиемия, гипомагниемия), брадикардию или ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.

Препараты центрального действия и алкоголь

Препарат Торендо Ку-таб 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

Рисперидон может снижать эффективность леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов. В случае, если необходим прием данной комбинации, особенно на

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 при коррекции дозы одного или обоих препаратов.

Гипотензивные препараты

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

Палиперидон

Не рекомендуется одновременно применять препарат Торендо Ку-таб 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 P-гликопротеина (P-gp). Препараты, влияющие на активность изофермента CYP2D6, и препараты, в значительной степени ингибирующие или индуцирующие активность изофермента CYP3A4 и/или P-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 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 Торендо Ку-таб.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp

Одновременное применение препарата Торендо Ку-таб и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и/или P-gp 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 Торендо Ку-таб.

Индукторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp

Одновременное применение препарата Торендо Ку-таб 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 Торендо Ку-таб. 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-х недель для исчезновения эффекта.

Препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови

При одновременном применении препарата Торендо Ку-таб 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 применению соответствующего лекарственного препарата и при необходимости скорректировать дозы принимаемых препаратов.

Дети

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

Одновременное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) и препарата Торендо Ку-таб у детей не изменяет фармакокинетические параметры и эффективность рисперидона.

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 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.

Бета-адреноблокаторы

Некоторые бета-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 в плазме крови.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении рисперидона у беременных женщин отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных не было выявлено тератогенного действия рисперидона. Потенциальный риск применения рисперидона у человека не известен.

При применении антипсихотических средств (в том числе рисперидона) в течение третьего триместра беременности новорожденные подвержены риску развития обратимых экстрапирамидные симптомов и/или синдрома «отмены», которые варьировались по степени тяжести и длительности. Сообщалось о случаях ажитации, мышечной гипертонии или 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 Торендо Ку-таб 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 следует проводить отмену препарата 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. Влияние рисперидона на новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании матерями, принимающими препарат, не обнаружено. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Торендо Ку-таб, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Как и другие лекарственные 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 Торендо Ку-таб оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и 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

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

Побочные эффекты рисперидона в терапевтических дозах приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень часто ($> 1/10$ случаев), часто ($> 1/100$ и $< 1/10$ случаев), нечасто ($> 1/1000$ и $< 1/100$ случаев), редко ($> 1/10000$ и $< 1/1000$ случаев), очень редко ($< 1/10000$ случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).

В каждой частотной группе побочные эффекты 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, снижение 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 концентрации холестерина в плазме крови;

редко – водная интоксикация³, гипогликемия, гиперинсулинемия³, повышение концентрации 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 – 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 движений 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 интервала QT на ЭКГ, брадикардия, отклонения показателей на ЭКГ, ощущение

сердцебиения;

редко – синусовая аритмия.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – артериальная гипертензия;

нечасто – артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы крови к лицу;

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 в плазме крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы в плазме крови, 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, 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 мочеиспускания, дизурия.

Беременность, послеродовый 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 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, маскообразное 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, произвольные 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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные при применении 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 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 %).

В длительных исследованиях, проведенных в популяции детей и подростков с кондуктивными и другими расстройствами поведения, увеличение массы тела после 12 месяцев терапии составляло в среднем 7,3 кг. Ожидаемое увеличение массы тела у здоровых 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.

Дополнительная информация, относящаяся к особым популяциям пациентов

Далее описаны нежелательные лекарственные реакции, которые с более высокой частотой наблюдались среди пациентов пожилого возраста 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 пациентов пожилого возраста с деменцией регистрировались с частотой 1,4 % и 1,5 % соответственно. Кроме того, у пациентов пожилого возраста 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.

Педиатрическая популяция

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: сомноленция/седация, утомляемость, головная боль, повышение аппетита, рвота, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа, боль в животе, головокружение, кашель, лихорадка, диарея и энурез.

Сообщения 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

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30
Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Сонливость, седация, тахикардия, артериальная гипотензия, экстрапирамидные расстройства. Наблюдалось удлинение интервала QT и судороги. Двухнаправленная желудочковая тахикардия отмечалась при одновременном приеме повышенной дозы рисперидона и пароксетина.

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

Лечение

Обеспечить свободную проходимость дыхательных путей для адекватной оксигенации и вентиляции. Прием активированного угля и слабительных средств следует 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 острых экстрапирамидных симптомов следует назначить антихолинергические средства. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг ЭКГ проводят до полного исчезновения симптомов интоксикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие антипсихотические средства

Код АТХ: N05AX08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Рisperидон – селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким сродством к серотониновым 5-HT₂ и дофаминовым D₂-рецепторам. Рисперидон также связывается с альфа₁-адренорецепторами и в меньшей степени с H₁-гистаминовыми и альфа₂-адренорецепторами. Рисперидон не обладает тропностью к холинорецепторам.

Рisperидон 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 % при сравнении 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 альфа₁-кислым гликопротеином. Рisperидон на 90 % связывается белками плазмы крови, 9-гидроксириперидон – на 77 %.

Биотрансформация и элиминация

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 сходная в обеих группах пациентов.

Другим путем метаболизма рisperидона является N-деалкилирование. Исследования в условиях *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. Через неделю после начала приема рисперидона 70 % дозы выводится почками (при этом выведение рисперидона и 9-гидроксирисперидона почками составляет 35-45 % от принятой дозы, оставшаяся часть – неактивные метаболиты) и 14 % – через кишечник. После приема внутрь у пациентов с психозами период полувыведения ($T_{1/2}$) рисперидона 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.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

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 крови не изменялись, однако средняя концентрация свободной фракции рисперидона увеличивалась на 35 %.

Дети и подростки

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

Пациенты пожилого возраста

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

Пол, расовая принадлежность, курение

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1]

Повидон K25

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Гипролоза низкозамещенная LH-21

Аспартам

Кросповидон

Краситель железа оксид красный (E172)

Ароматизатор мятный¹

Ароматизатор ментоловый²

Кальция силикат

Магния стеарат

¹Ароматизатор мятный:

Мальтодекстрин

Акации камедь

Сорбитол

Мяты полевой масло

Левоментол

²Ароматизатор ментоловый:

Мальтодекстрин кукурузный

Ароматизирующие компоненты

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

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 ОПА/Ал/ПВХ, ПЭТ/Ал фольги (OPA/Al/PVC, PET/Al peel off foil).

По 3 блистера в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

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.

См. инструкцию по извлечению из блистера таблеток, диспергируемых в полости рта, в разделе 4.2.

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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