МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002602- 130418
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Торендо® Ку-таб®
Torendo® Q-tab®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Торендо® Ку-таб®

Международное непатентованное наименование: рисперидон

Лекарственная форма: таблетки, диспергируемые в полости рта

Состав

1 таблетка, диспергируемая в полости рта, 0,5 мг/1 мг/2 мг содержит:

Действующее вещество:

Рисперидон 0,50 мг/1,00 мг/2,00 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1], повидон-К25, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза низкозамещенная, аспартам, кросповидон, краситель железа оксид красный (Е172), ароматизатор мятный[1], ароматизатор ментоловый[2], кальция силикат, магния стеарат

[1]Ароматизатор мятный: мальтодекстрин кукурузный, акации камедь, сорбитол, мяты полевой масло, левоментол.

[2]Ароматизатор ментоловый: мальтодекстрин кукурузный, ароматизирующие компоненты.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик)

Код АТХ: N05AX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Рисперидон – селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким сродством к серотониновым 5-HT_2 и дофаминовым D_2-рецепторам. Рисперидон также связывается с альфа$_1$-адренорецепторами и в меньшей степени с H_1-гистаминовыми и альфа$_2$-адренорецепторами.

Обладает слабо выраженной аффинностью к 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1C}-, 5-HT_{1D}-серотонинергическим, D_1-дофаминергическим рецепторам и галоперидолчувствительным участкам связывания сигма-рецепторов, незначительной аффинностью к 5-HT_{1B}- и 5-HT_3-рецепторам. Не обладает способностью взаимодействовать с м-холинергическими и бета$_1$-, бета$_2$-адренергическими рецепторами.

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.

Фармакокинетика

Всасывание

Рисперидон после приема внутрь полностью абсорбируется, достигая максимальных концентраций в плазме крови через 1-2 часа. Абсолютная биодоступность рисперидона после приема внутрь составляет 70 %. Относительная биодоступность после приема внутрь рисперидона в форме таблеток составляет 94 % при сравнении с рисперидоном в форме раствора. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата, поэтому рисперидон можно применять независимо от времени приема пищи. Равновесная концентрация рисперидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидроксирисперидона достигается в течение 4-5 дней.

Распределение

Рисперидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме крови рисперидон связывается с альбумином и альфа$_1$-кислым гликопротеином. Рисперидон на 90 % связывается белками плазмы крови, 9-гидроксирисперидон – на 77 %.

Метаболизм и выведение

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

Другим путем метаболизма рисперидона является N-дезалкилирование. Исследования в условиях *in vitro* на микросомах печени человека показали, что рисперидон в клинически значимых концентрациях существенно не ингибирует метаболизм лекарственных препаратов, биотрансформирующихся под действием изоферментов системы цитохрома Р450, 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 приёма 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

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста, пациенты с нарушением функции печени и почек

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 %.

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

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

Дети

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

Пол, расовая принадлежность, курение

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

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 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. 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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рисперидону или любым другим компонентам препарата.
- Фенилкетонурия.
- Врожденная непереносимость фруктозы.

С осторожностью

- Заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы);
- гипотензия (необходима коррекция дозы препарата);
- обезвоживание и гиповолемия;
- нарушения мозгового кровообращения;
- болезнь Паркинсона;
- судороги (в том числе в анамнезе);
- тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- злоупотребление лекарственными средствами или лекарственная зависимость;
- состояния, предрасполагающие к развитию тахикардии типа «пируэт» (брадикардия, нарушение электролитного баланса, одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT);
- нарушения метаболизма, включая гипергликемию, дислипидемию (требуется контроль веса пациента);
- гиперпролактинемия;
- лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз;
- опухоль мозга, кишечная непроходимость, случаи острой передозировки лекарств, синдром Рейе (противорвотный эффект рисперидона может маскировать симптомы этих состояний);
- факторы риска развития тромбоэмболии венозных сосудов;
- болезнь диффузных телец Леви;
- применение у пациентов пожилого возраста с цереброваскулярной деменцией;
- беременность;
- одновременное применение с фуросемидом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 не известен.

При применении антипсихотических средств (в том числе рисперидона) в течение третьего триместра беременности у новорожденного развивались 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 нарушения питания. Поэтому новорожденные 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.

Период грудного вскармливания

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 развитии побочных эффектов у младенцев при грудном вскармливании. Поэтому вопрос о грудном вскармливании должен решаться с учетом возможного риска для ребенка.

Фертильность

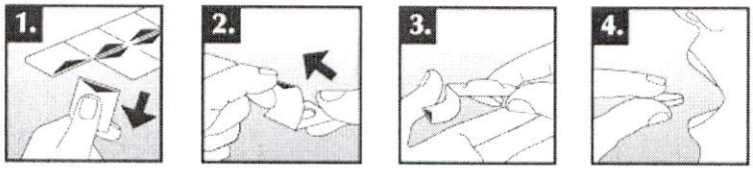
Как и другие препараты, которые являются антагонистами дофаминовых D_2-рецепторов, рисперидон повышает концентрацию пролактина в плазме крови. Гиперпролактинемия может подавлять секрецию гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к снижению секреции гипофизарного гонадотропина. Это, 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.

Способ применения и дозы

Препарат Торендо® Ку-таб® может применяться в качестве альтернативы препарату Торендо® у пациентов, которые испытывают трудности при проглатывании таблетки.

В связи с тем, что таблетки хрупкие, их не следует выдавливать через фольгу упаковки, т. к. они могут сломаться. Не следует брать таблетку мокрыми руками, т. к. таблетка может растаять.

Извлечь таблетку следует следующим образом:



1. Взять блистер, согнуть по линии разрыва и оторвать его.

2. Вскрыть блистер, осторожно потянув за край фольги.

3. Осторожно вытряхнуть таблетку на ладонь.

4. Затем ее следует немедленно положить на язык.

Таблетку следует держать во рту в течение нескольких секунд до полного растворения (для облегчения проглатывания), затем можно запить жидкостью. Не следует смешивать таблетку во рту с пищей.

Вы также можете поместить таблетку в полный стакан воды и сразу выпить.

Шизофрения

Взрослые

Препарат Торендо® Ку-таб® может применяться 1 или 2 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.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая начальная доза – 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.

Дети от 13 лет

Рекомендуется начальная доза 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 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 2 раза в сутки.

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством, средней и тяжелой степени

Взрослые

Рекомендуемая начальная доза препарата Торендо® Ку-таб® – 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 Торендо® Ку-таб® должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая начальная доза – 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.

Дети от 10 лет

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием 1 раз в сутки утром или вечером. При необходимости дозировку можно увеличить не менее чем через 24 часа на 0,5-1мг 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.

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

Непрекращающаяся агрессия у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, средней и тяжелой степени

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,25 мг на прием 2 раза в сутки. При необходимости возможно индивидуальное увеличение дозы по 0,25 мг 2 раза в сутки с интервалом не менее 1 дня. 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 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.

Непрекращающаяся агрессия в структуре расстройства поведения у детей от 5 лет с умственной отсталостью

Дети от 5 до 18 лет

Для пациентов с массой тела 50 кг и более рекомендована начальная доза препарата Торендо® Ку-таб® 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 некоторым требуется увеличение дозы до 1,5 мг в сутки.

Для пациентов с массой тела менее 50 кг рекомендована начальная доза препарата 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 составляет 0,5 мг 1 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.

Особые группы пациентов

Нарушение 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 печени и почек должно проводиться медленнее.

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

Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи.

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

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).

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.

Побочное действие

Наиболее часто наблюдаемыми побочными реакциями (частота возникновения ≥ 5 %) являлись бессоница, беспокойство, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, паркинсонизм.

Дозозависимыми побочными реакциями являются паркинсонизм и акатизия.

Побочные эффекты рисперидона, отмеченные в клинических исследованиях рисперидона в лекарственных формах для приема внутрь и в инъекционной форме пролонгированного действия, а также полученные в ходе пострегистрационного наблюдения, приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень часто (≥ 1/10 случаев), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10 случаев), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100 случаев), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000 случаев), очень редко (< 1/10000 случаев), частота неизвестна (частоту возникновения нельзя оценить на основании существующих данных). В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения важности.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

часто: пневмония, грипп, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, синусит, инфекции уха;

нечасто: вирусные инфекции, тонзиллит, воспаление подкожной жировой клетчатки, средний отит, инфекции глаз, локализованные инфекции, акародерматит, инфекции дыхательных путей, цистит, онихомикоз;

редко: инфекции нижних дыхательных путей, хронический средний отит, инфекции, подкожный абсцесс.

Нарушения со стороны органов крови и лимфатической системы:

нечасто: нейтропения, снижение числа лейкоцитов, анемия, тромбоцитопения, снижение гематокрита, снижение числа эозинофилов, снижение гемоглобина;

редко: гранулоцитопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто: реакции гиперчувствительности к компонентам препарата;

редко: лекарственная гиперчувствительность, анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

часто: повышение уровня пролактина[1];

редко: нарушение выработки антидиуретического гормона, глюкозурия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто: увеличение массы тела, повышение аппетита, снижение аппетита;

нечасто: уменьшение массы тела, сахарный диабет[3], анорексия, полидипсия, гипергликемия, повышение концентрации холестерина в плазме крови;

редко: гипогликемия, водная интоксикация, повышение инсулина, повышение концентрации триглицеридов в плазме крови;

очень редко: диабетический кетоацидоз.

Нарушения психики:

очень часто: бессонница;

часто: беспокойство, возбуждение, нарушения сна, тревога, депрессия;

нечасто: спутанность сознания, мании, снижение либидо, вялость, нервозность, кошмары;

редко: аноргазмия, уплощение аффекта.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: паркинсонизм[2], головная боль, сонливость, седация;

часто: акатизия[2], головокружение[2], тремор[2], дистония[2], летаргия, дискинезия[2];

нечасто: отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, сниженный уровень сознания, обморок, нарушение сознания, инсульт, транзиторная ишемическая атака, дизартрия, нарушение внимания, гиперсомния, постуральное головокружение, нарушение равновесия, поздняя дискинезия, нарушение речи, нарушение координации, гипестезия, расстройство вкусовых ощущений, извращение вкуса, судороги, церебральная ишемия, нарушение движений, психомоторное возбуждение, парестезия;

редко: злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), диабетическая кома, цереброваскулярные нарушения, тремор головы;

частота неизвестна: заикание.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто: нечеткое зрение, конъюнктивит;

нечасто: гиперемия конъюнктивы, нарушение зрения, выделения из глаз, периорбитальный отек, сухость глаз, усиленное слезотечение, светобоязнь;

редко: снижение остроты зрения, нарушение движения глаз, непроизвольные вращения глазных яблок, образование корок на краю века, глаукома, интраоперационный синдром «дряблой» радужки (ИСДР), окклюзия артерии сетчатки.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто: вертиго, боль в ухе, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

часто: тахикардия;

нечасто: атриовентрикулярная блокада, блокада правой или левой ножек пучка Гиса, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, нарушение проводимости сердца, удлинение интервала QT на ЭКГ, брадикардия, отклонения на ЭКГ;

редко: синусовая аритмия, синусовая брадикардия;

частота неизвестна: атриовентрикулярная блокада I степени.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: артериальная гипертензия;

нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы;

редко: легочная эмболия, тромбоз глубоких вен.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, боль в области гортани и глотки;

нечасто: свистящее дыхание, аспирационная пневмония, застой в легких, нарушение дыхания, влажные хрипы, нарушение проходимости дыхательных путей, дисфония;

редко: синдром апноэ во сне, гипервентиляция.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

часто: рвота, диарея, запор, тошнота, боль в области живота, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в области живота, гиперсаливация, зубная боль;

нечасто: дисфагия, гастрит, недержание кала, фекалома, гастроэнтерит, метеоризм;

редко: непроходимость кишечника, панкреатит, отек губ, отек языка, хейлит;

очень редко: илеус.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто: повышение активности трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы, «печеночных» ферментов (в частности, повышение уровня активности аланинаминотрансферазы) в плазме крови;

редко: желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: кожная сыпь, эритема;

нечасто: крапивница, поражение кожи, нарушение целостности кожных покровов, кожный зуд, акне, угревая сыпь, изменение цвета кожи, алопеция, себорейный дерматит, сухость кожи, гиперкератоз, экзема;

редко: лекарственная сыпь, перхоть;

очень редко: отек Квинке.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто: мышечные спазмы, скелетно-мышечные боли, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, боль в ягодицах;

нечасто: повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, мышечная слабость, миалгия, боль в шее, опухание суставов, нарушение осанки, скованность в суставах, мышечные боли в груди;

редко: рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: энурез, недержание мочи;

нечасто: задержка мочевыделения, дизурия, поллакиурия.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния:

редко: синдром «отмены» у новорожденных.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто: аменорея, сексуальная дисфункция, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, галакторея, гинекомастия, расстройство менструального цикла, выделения из влагалища, боль в области молочной железы, дискомфорт в области молочной железы;

редко: приапизм, задержка менструации, нагрубание молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из молочных желез.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто: отек, пирексия, усталость, периферический отек, генерализованный отек, астения, боль в области грудной клетки, боль;

нечасто: отек лица, нарушение походки, плохое самочувствие, медлительность, гриппоподобное состояние, недомогание, жажда, дискомфорт в области грудной клетки, озноб, повышение температуры тела, дискомфорт;

редко: гипотермия, понижение температуры тела, синдром «отмены», похолодание конечностей, индурация.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

часто: падение;

нечасто: боль во время процедур.

[1] – гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, нарушениям менструального цикла, аменорее и галакторее.

[2] – экстрапирамидные расстройства могут проявляться как паркинсонизм (гиперсаливация, костно-мышечная скованность, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу «зубчатого колеса», брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, напряженность мышц, акинезия, ригидность затылочных мышц, мышечная ригидность, паркинсоническая походка, нарушения глабеллярного рефлекса, паркинсонический тремор покоя), акатизия (акатизия, беспокойство, гиперкинезия и синдром «беспокойных» ног), тремор, дискинезия (дискинезия, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз и миоклонус), дистония.

Термин «дистония» включает дистонию, мышечные спазмы, мышечную гипертонию, кривошею, непроизвольные мышечные сокращения, мышечную контрактуру, блефароспазм, движения глазного яблока, паралич языка, лицевой спазм, ларингоспазм, миотонию, опистотонус, орофарингеальный спазм, плеврототонус, спазм языка и тризм. Тремор включает тремор и паркинсонический тремор покоя. Также следует отметить, что существует более широкий ряд симптомов, которые не всегда имеют экстрапирамидное происхождение. Бессонница включает расстройство засыпания, интрасомническое расстройство. Судороги

включают большой судорожный припадок. Менструальные расстройства включают нерегулярные менструации, олигоменорею. Отек включает генерализованный отек, периферический отек, мягкий отек.

[3] – в плацебо-контролирумых исследованиях сахарный диабет наблюдался у 0,18 % пациентов, принимавших рисперидон, по сравнению с 0,11 % пациентов в группе плацебо. Во всех клинических исследованиях, в целом, частота развития сахарного диабета у пациентов, принимавших рисперидон, составила 0,43 %.

Нежелательные эффекты при применении палиперидона

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, поэтому профили побочных реакций рисперидона и палиперидона взаимосвязаны. В дополнение к вышеперечисленным, при применении палиперидона были отмечены следующие побочные реакции, которые могут возникнуть и при применении рисперидона:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Класс-эффекты

Как и при применении других антипсихотических препаратов, были отмечены очень редкие случаи удлинения интервала QT в постмаркетинговом 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

Случаи венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию и случаи тромбоза глубоких вен, наблюдались при применении антипсихотических препаратов (частота неизвестна).

Увеличение массы тела

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов с шизофренией, увеличение массы тела не менее 7 % через 6-8 недель наблюдалось у 18 % пациентов, принимающих рисперидон, и у 9 % пациентов, принимающих плацебо. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с маниакальными эпизодами число случаев увеличения массы тела на 7 % и более после 3-х недель лечения было сравнимо в группе, принимающей рисперидон (2,5 %), и в группе, принимающей плацебо (2,4 %), а в группе активного контроля было немного больше (3,5 %).

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

Особые группы пациентов

Побочные эффекты, которые отмечались с большей частотой у пациентов пожилого возраста с деменцией и у детей, нежели чем у взрослых пациентов, описаны ниже.

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 ≥ 5 % и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов: инфекции мочевыводящих путей, периферический отек, летаргия и кашель.

Дети

Следующие побочные действия отмечались у детей (от 5 до 17 лет) с частотой ≥ 5 % и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов в ходе клинических исследований: сонливость/седация, усталость, головная боль, повышение аппетита, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, боль в области живота, головокружение, кашель, пирексия, тремор, диарея, энурез.

Передозировка

Симптомы: сонливость, седация, угнетение сознания, 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 свободную проходимость дыхательных путей для адекватной оксигенации и вентиляции. Проводить промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания), а также применять активированный уголь и слабительные средства 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 мониторирование 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 мониторирование ЭКГ проводят до полного исчезновения симптомов интоксикации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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, пропафенон, амиодарон, соталол и др.), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин и др.), тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин и др.), некоторыми антигистаминными препаратами, прочими антипсихотическими средствами, некоторыми противомалярийными 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

Препарат Торендо® Ку-таб® 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.

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 Р-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 до достижения максимального эффекта после начала приема. Соответственно, при отмене индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться до 2 недель до исчезновения эффекта.

Препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы 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 H_2-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. Применение терапевтических доз дигоксина в комбинации с рисперидоном в дозе 0,25 мг 2 раза в день не приводило к изменению экспозиции и не требовало корректировки дозирования.

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 «Особые указания».

Особые указания

Применение у пациентов пожилого возраста с деменцией

Повышение смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией

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

Одновременное применение с 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 риск/польза. 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). Поэтому рисперидон следует применять с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Цереброваскулярные нежелательные явления

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимающих 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 оценить соотношение риск/польза перед применением препарата Торендо® Ку-таб® у пациентов пожилого возраста с деменцией, учитывая факторы риска развития инсульта у 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 затруднения речи и нарушение зрения). Следует немедленно принять необходимые лечебные меры, включая отмену приема 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 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 постмаркетинговом периоде. Препарат Торендо® Ку-таб® необходимо применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, хроническая 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, при отсутствии других причинных факторов, лечение необходимо прекратить.

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. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов < 1 х 10^9/л) должны прекратить прием препарата Торендо® Ку-таб® до восстановления количества лейкоцитов.

Поздняя дискинезия/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. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая препарат Торендо® Ку-таб®.

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 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 усугубления течения сахарного диабета. 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

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 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 постмаркетинговом 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 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 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.

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 Торендо® Ку-таб® и принимать профилактические меры.

Интраоперационный синдром «дряблой» радужки (ИСДР)

ИСДР отмечался во время операции по поводу катаракты у пациентов, получавших препараты, обладающие антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам, включая препарат Торендо® Ку-таб®. ИСДР может повышать риск осложнений со стороны органа зрения во время и после проведения операции. Необходимо заблаговременно проинформировать хирурга-офтальмолога о применении препаратов, обладающих антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам в настоящее время или в прошлом. Потенциальная польза отмены терапии препаратами, обладающими антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам до операции по поводу катаракты не установлена. Необходимо оценить соотношение пользы/риска отмены терапии антипсихотическим средством.

Дети и подростки

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.

Специальная информация о вспомогательных веществах

В состав препарата Торендо® Ку-таб® входит аспартам, в связи с чем его применение противопоказано пациентам с фенилкетонурией, и сорбитол, в связи с чем его применение противопоказано пациентам с врожденной непереносимостью фруктозы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг.

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.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

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

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Новомешка цеста 22, 8310 Шентьерней, Словения

Фасовщик (Первичная упаковка)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Новомешка цеста 22, 8310 Шентьерней, Словения

Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Новомешка цеста 22, 8310 Шентьерней, Словения

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

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70
Факс: (495) 994-70-78

Выпускающий контроль качества

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

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70
Факс: (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы Тамкович Т.В.