

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

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 0,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рisperидон.

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 0,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,25 мг рisperидона.

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

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 3 мг рisperидона.

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

Рisperидон – ВЕРТЕКС, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рisperидон – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых и детей для:

- лечения шизофрении у взрослых и детей в возрасте от 13 лет;
- лечения маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, средней и тяжелой степени у взрослых и детей в возрасте от 10 лет;
- 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 и/или другим лицам;
- краткосрочного (до 6 недель) симптоматического лечения непрекращающейся агрессии в структуре расстройства поведения у детей в возрасте от 5 лет с умственной отсталостью, диагностированной в соответствии с критериями DSM-IV, при которой, в силу тяжести агрессии или иного деструктивного поведения, требуется медикаментозное лечение. Фармакотерапия должна быть частью более широкой программы лечения, в том числе психологических и образовательных мероприятий. Рisperидон должен назначаться специалистом в области детской неврологии и детской психиатрии или врачом, хорошо знакомым с лечением расстройств поведения у детей и подростков.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Шизофрения

Рisperидон – ВЕРТЕКС может назначаться один или два раза в сутки.

Начальная доза препарата Рisperидон – ВЕРТЕКС – 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 повышение 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 вызвать 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

Рекомендованная начальная доза препарата – 2 мг в сутки за один прием. При необходимости эта доза может быть повышена не менее чем через 24 часа на 1 мг в сутки. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 1–6 мг в сутки. Применение доз выше 6 мг в сутки у пациентов с маниакальными эпизодами не изучалось.

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

Непрекращающаяся агрессия у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера

Рекомендуется начальная доза по 0,25 мг на прием дважды в сутки. Дозировку при необходимости можно индивидуально увеличивать по 0,25 мг 2 раза в сутки, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 мг дважды в сутки. Однако некоторым пациентам показан прием по 1 мг 2 раза в сутки.

Рисперидон – ВЕРТЕКС не должен применяться более 6 недель у пациентов с непрекращающейся агрессией у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Во время лечения состояние пациентов должно оцениваться на регулярной основе также, как и необходимость продолжения терапии. После того, как у пациентов была достигнута целевая доза, можно перевести их на режим приема препарата 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Шизофрения

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием дважды в сутки. Дозировку можно индивидуально увеличивать на 0,5 мг дважды в сутки до 1–2 мг дважды в сутки.

Маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием дважды в сутки. Дозировку можно индивидуально увеличивать на 0,5 мг дважды в сутки до 1–2 мг дважды в сутки. Необходимо соблюдать осторожность в связи с ограниченным опытом применения препарата у пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

У пациентов с заболеваниями почек снижена способность выведения активной антипсихотической фракции по сравнению с другими пациентами. У пациентов с

заболеваниями печени наблюдается повышенная концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови. Начальная и поддерживающая дозы в соответствии с показаниями должны быть уменьшены в 2 раза, увеличение дозы у пациентов с заболеваниями печени и почек должно проводиться медленнее.

Рисперидон – ВЕРТЕКС следует назначать с осторожностью у данной категории пациентов.

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 нежелательных реакций. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

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

Отсутствует опыт лечения 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 нежелательных реакций. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

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

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

Непрекращающаяся агрессия в структуре расстройства поведения

Дети от 5 до 18 лет

Пациенты с массой тела 50 кг и более – рекомендованная начальная доза препарата – 0,5 мг один раз в сутки. При необходимости эта доза может быть повышена на 0,5 мг в сутки, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной является доза 1 мг 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.

Пациенты с массой тела менее 50 кг – рекомендованная начальная доза препарата – 0,25 мг один раз в сутки. При необходимости эта доза может быть повышена на 0,25 мг в сутки, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является доза 0,5 мг 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 Рисперидон – ВЕРТЕКС должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

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

Способ применения

Внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

Прекращение приема препарата рекомендуется проводить постепенно. Острые симптомы «отмены», включая тошноту, рвоту, потливость и бессонницу, наблюдались очень редко после резкого прекращения приема высоких доз антипсихотических препаратов.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы);
- обезвоживание и гиповолемия;
- нарушения мозгового кровообращения;

- болезнь Паркинсона;
- судороги (в том числе в анамнезе);
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность (см. раздел 4.2);
- злоупотребление лекарственными средствами или лекарственная зависимость;
- состояния, предрасполагающие к развитию тахикардии типа «пируэт» (брадикардия, нарушение электролитного баланса, сопутствующий прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT);
- опухоль мозга, кишечная непроходимость, случаи острой передозировки лекарств, синдром Рейе (противорвотный эффект рисперидона может маскировать симптомы этих состояний);
- факторы риска развития тромбоза венозных сосудов;
- болезнь диффузных телец Леви;
- пациенты пожилого возраста с цереброваскулярной деменцией;
- беременность.

Особые указания

Применение у пациентов пожилого возраста с деменцией

Повышенная смертность у пациентов пожилого возраста с деменцией

У пациентов пожилого возраста с деменцией при лечении атипичными антипсихотическими средствами наблюдается повышенная смертность по сравнению с плацебо в исследованиях атипичных антипсихотических средств, включая рисперидон. При применении рисперидона для данной популяции частота смертельных случаев составила 4% для пациентов, принимающих рисперидон, по сравнению с 3,1% для плацебо. Средний возраст умерших пациентов составляет 86 лет (диапазон 67–100 лет). Данные, собранные в результате двух обширных наблюдательных исследований, показывают, что пациенты пожилого возраста с деменцией, проходящие лечение типичными антипсихотическими препаратами, также имеют немного повышенный риск смерти по сравнению с пациентами, не проходящими лечение. В настоящий момент собрано недостаточно данных для точной оценки данного 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.

Совместное применение с фуросемидом

У пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалась повышенная смертность при одновременном применении фуросемида и рисперидона перорально (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). Повышение смертности пациентов, принимающих рисперидон совместно с фуросемидом, наблюдалось в ходе 2-х из 4-х клинических исследований. Совместное 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 назначении препарата в таких случаях. Перед назначением необходимо тщательно оценивать соотношение риск/польза. Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики вместе с рисперидоном. Независимо от лечения, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пациентов пожилого возраста с деменцией.

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

Кардиоваскулярные эффекты

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимающих некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных нежелательных реакций примерно в 3 раза. Объединенные данные 6-ти плацебо-контролируемых исследований, включавших в основном пациентов пожилого возраста с деменцией (возраст более 65 лет) демонстрируют, что цереброваскулярные нежелательные реакции (серьезные и несерьезные) возникали у 3,3% (33/1009) пациентов, принимавших рисперидон, и у 1,2% (8/712) пациентов, принимавших плацебо. Соотношение рисков составляло 2,96 (1,34, 7,50) при доверительном интервале 95%. Механизм повышения риска неизвестен. Увеличение риска не исключается и для других антипсихотических препаратов, а также для других популяций пациентов. Рисперидон – ВЕРТЕКС должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска возникновения инсульта.

Риск возникновения цереброваскулярных нежелательных реакций гораздо выше у пациентов со смешанной или сосудистой деменцией, по сравнению с пациентами с Альцгеймеровской деменцией. Поэтому пациенты с деменцией любого типа, кроме

Альцгеймеровской, не должны принимать рисперидон.

Врачам следует оценивать соотношение риск/польза применения препарата Рисперидон – ВЕРТЕКС у пациентов пожилого возраста с деменцией, принимая во внимание предвестники риска инсульта индивидуально у каждого пациента. Пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно сообщать о признаках и симптомах кардиоваскулярных событий, таких как внезапная слабость или неподвижность/нечувствительность в области лица, ног, рук, а также затруднения речи и проблемы со зрением. При этом должны рассматриваться все возможные варианты лечения, включая прекращение приема рисперидона.

Рисперидон – ВЕРТЕКС может использоваться только для кратковременного лечения 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 пациентов и необходимость продолжения терапии рисперидоном.

Ортостатическая гипотензия

Рисперидон обладает альфа-блокирующей активностью и поэтому может вызывать у некоторых пациентов ортостатическую гипотензию, особенно в период начального подбора дозы. Клинически значимая гипотензия наблюдалась в постмаркетинговом периоде при совместном применении с антигипертензивными препаратами. Рисперидон – ВЕРТЕКС необходимо применять с осторожностью у пациентов с известными кардиоваскулярными заболеваниями (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярное заболевание). Также необходима соответствующая коррекция дозы. Рекомендуются оценить возможность снижения дозы в случае возникновения гипотензии.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

При применении антипсихотических препаратов, в том числе и рисперидона, отмечались случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. В ходе наблюдения при применении препарата в стандартной практике, агранулоцитоз отмечался очень редко (менее чем у 1 пациента из 10 000).

За пациентами, у которых в анамнезе имеются случаи клинически значимого снижения уровня лейкоцитов или лейкопении/нейтропении, в течение нескольких первых месяцев терапии необходимо проводить тщательное наблюдение, а при первых признаках клинически значимого снижения концентрации лейкоцитов на фоне отсутствия иных

причин таких изменений, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении терапии риспериδοном.

За пациентами с клинически значимой нейтропенией следует наблюдать с целью выявления лихорадки или других симптомов инфекции, с немедленным началом соответствующей терапии при появлении таких симптомов. У пациентов с тяжелой нейтропенией (концентрация нейтрофильных гранулоцитов в крови ниже $1 \times 10^9/\text{л}$) применение рисперидонона необходимо прекратить и в дальнейшем проводить мониторинг концентрации лейкоцитов в крови до возвращения их к нормальным показателям.

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные расстройства

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. В связи с тем, что потенциал стимуляции экстрапирамидных расстройств у рисперидонона 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 Рисперидон – ВЕРТЕКС.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Антипсихотические препараты, включая рисперидон, могут вызвать злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который характеризуется гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, а также повышением в сыворотке концентрации креатинфосфокиназы. У пациентов с ЗНС могут возникать миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС, необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая Рисперидон – ВЕРТЕКС.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Назначение антипсихотических препаратов, включая Рисперидон – ВЕРТЕКС, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, т.к. 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 рисперидонона возможно ухудшение течения болезни Паркинсона.

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении рисперидоном наблюдались 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 сахарного диабета в популяции в целом. С учетом дополнительных влияющих факторов, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических средств и нежелательных явлений, относящихся к гипергликемии, до конца не понятна. Вероятно, что предшествующее лечению увеличение массы тела также является предрасполагающим к этому фактором. Очень редко может наблюдаться кетоацидоз и редко – диабетическая кома. У всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом должно проводиться регулярное наблюдение уровня глюкозы в крови.

Увеличение массы тела

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

Гиперпролактинемия

На основании результатов исследований на культурах тканей сделано предположение, что рост опухолевых клеток при раке молочной железы 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 назначении рисперидона пациентам с отягощенным анамнезом. Препарат Рисперидон – ВЕРТЕКС должен применяться с осторожностью у пациентов с существующей гиперпролактинемией и у пациентов с возможными пролактинзависимыми опухолями.

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT очень редко наблюдалось в постмаркетинговом периоде. Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона пациентам с известными кардиоваскулярными заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипомagneмиемия), так как это может увеличить риск аритмогенного эффекта; и при совместном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Судороги

Рисперидон должен применяться с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе

или с другими медицинскими состояниями, при которых может снижаться судорожный порог.

Интраоперационный синдром атоничной радужки

При хирургическом лечении катаракты у пациентов, получавших лекарственные препараты с анти-альфа-1а-адренергическими эффектами, в том числе рисперидон, был отмечен интраоперационный синдром атоничной радужки (см. раздел 4.8).

Интраоперационный синдром атоничной радужки может привести к повышению риска осложнений со стороны глаз во время операции и после нее. Перед хирургическим вмешательством на глазах хирурги-офтальмологи должны быть уведомлены о том, что пациент применяет или применял ранее лекарственные препараты с анти-альфа-1а-адренергическими эффектами. Потенциальная польза от прекращения применения альфа-1а-адреноблокаторов перед хирургическим лечением катаракты не установлена, в связи с чем необходимо сравнить ее с рисками, связанными с прекращением антипсихотической терапии.

Приапизм

Приапизм может возникать при приеме рисперидона из-за альфа-адреноблокирующих эффектов. При применении рисперидона в стандартной практике были отмечены случаи приапизма.

Регуляция температуры тела

Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект как нарушение способности терморегуляции. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Рисперидон – ВЕРТЕКС пациентам с состояниями, которые могут способствовать повышению внутренней температуры тела, к которым относятся интенсивная физическая нагрузка, обезвоживание организма, воздействие высоких внешних температур или одновременное использование препаратов с антихолинергической активностью.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических препаратов были описаны случаи венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоэмболии, все возможные факторы риска должны выявляться до начала и во время лечения препаратом Рисперидон – ВЕРТЕКС, и должны быть приняты предупреждающие меры.

Вспомогательные вещества

Препарат Рисперидон – ВЕРТЕКС содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата).

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует назначать препарат Рисперидон – ВЕРТЕКС таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дети

Перед назначением препарата Рисперидон – ВЕРТЕКС детям или подросткам 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 улучшить контроль влияния седации на внимание подростков и детей. Применение рисперидона было связано со средним увеличением массы тела и индекса массы тела. Изменения роста в ходе долговременных исследований находились в рамках ожидаемых возрастных норм. Влияние долговременного 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, веса, наблюдение за половым развитием, менструальным циклом и другими возможными пролактинзависимыми эффектами.

Во время лечения рисперидоном должна проводиться регулярная проверка наличия экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой рисперидона

Препараты, увеличивающие интервал QT

Как и в случае с прочими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при совместном применении рисперидона с препаратами, увеличивающими интервал QT, такими как антиаритмические средства (например, хинидин, прокаинамид, дизопирамид, амиодарон, соталол и др.), трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин и др.), тетрациклические антидепрессанты (например, мапротилин и др.), некоторые антигистаминные препараты, другие антипсихотические препараты, некоторые

противомаларийные препараты (например, мефлохин), препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемию, гипомagneмию), брадикардию или ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.

Препараты центрального действия и алкоголь

С учетом того, что рисперидон оказывает воздействие в первую очередь на центральную нервную систему, его следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами 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. При необходимости одновременного применения, особенно на терминальной стадии болезни Паркинсона, рекомендуется применять наименьшие эффективные дозы препаратов.

Психостимуляторы

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

Гипотензивные препараты

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

Палиперидон

Одновременное применение рисперидона и палиперидона не рекомендуется, поскольку последний является активным метаболитом рисперидона. Совместное применение может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции.

Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой рисперидона

Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона.

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

Мощные ингибиторы изофермента CYP2D6

При одновременном применении рисперидона и мощных ингибиторов изофермента CYP2D6 может повышаться плазменная концентрация рисперидона и, в меньшей степени, активной антипсихотической фракции рисперидона.

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp

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

Индукторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp

Совместное применение рисперидона с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и/или P-gp может снизить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и карбамазепина или другого мощного индуктора изофермента CYP3A4 и/или P-gp дозу рисперидона следует скорректировать. 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 совместном применении рисперидона с препаратами, обладающими высокой связью с белками плазмы, не наблюдается клинически значимого вытеснения препарата из белков плазмы. При применении сопутствующего лечения следует обратиться к инструкции по применению соответствующего лекарственного препарата и при необходимости скорректировать дозы принимаемых препаратов.

Влияние других препаратов на фармакокинетику рисперидона

Антибактериальные препараты

Эритромицин, умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4 и/или P-*gp*, вызывает снижение концентрации активной антипсихотической фракции в плазме.

Антихолинэстеразные препараты

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

Противоэпилептические препараты

Карбамазепин, мощный индуктор изофермента CYP3A4 и P-*gp*, снижает концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. Подобные эффекты наблюдались при применении фенитоина и фенобарбитала, которые также являются индукторами изофермента CYP3A4 и P-*gp*.

Топирамат умеренно уменьшает биодоступность рисперидона, но не активной антипсихотической фракции. Данное взаимодействие не считается клинически значимым.

Противогрибковые препараты

Итраконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-*gp*, в дозе 200 мг/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 и снижает концентрацию 9-гидроксирисперидона.

Нейролептики

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

Противовирусные препараты

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

β - адреноблокаторы

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

Блокаторы кальциевых каналов

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

Желудочно-кишечные препараты

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

Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты

Флуоксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, повышает концентрацию рисперидона в плазме, но в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции.

Пароксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, увеличивает концентрацию рисперидона в плазме, 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, 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

Информацию о повышенной смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией, одновременно принимающих фуросемид, см. в разделе 4.4.

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых пациентов. Релевантность результатов данных исследований у детей неизвестна. Совместное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) и рисперидона у детей не изменяет фармакокинетические параметры и эффективность рисперидона.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

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

Лактация

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

Фертильность

Как и другие лекарственные средства – антагонисты D₂-дофаминовых рецепторов, рисперидон способствует увеличению уровня пролактина. Гиперпролактинемия способствует угнетению гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса, что приводит к

снижению секреции гонадотропина гипофиза. Это, в свою очередь, способствует подавлению репродуктивной функции в результате нарушения синтеза гонадных стероидов у женщин и мужчин.

В доклинических исследованиях значимых эффектов не наблюдалось.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$;

нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$;

редко $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$,

частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно.

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 уровня холестерина в крови;
редко – водная интоксикация³, гипогликемия, гиперинсулинемия³, повышение уровня триглицеридов в крови;
очень редко – диабетический кетоацидоз.

Психические нарушения:

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

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – седация, сонливость, паркинсонизм⁴, головная боль;
часто – акатизия⁴, дистония⁴, головокружение, дискинезия⁴, тремор;
нечасто – поздняя дискинезия, ишемия головного мозга, отсутствие ответа на стимуляцию, потеря сознания, сниженный уровень сознания, судороги⁴, обморок, психомоторная гиперактивность, нарушение равновесия, нарушение координации, постуральное головокружение, нарушение внимания, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия;
редко – злокачественный нейролептический синдром, 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 электрокардиографического интервала QT, брадикардия, отклонения электрокардиографических показателей, ощущение сердцебиений;

редко – синусовая аритмия.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – артериальная гипертензия;

нечасто – гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы;

редко – эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен.

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

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

нечасто – аспирационная пневмония, застой в легких, нарушение дыхания, хрипы, свистящее дыхание, заложенность дыхательных путей, дисфония, расстройство со стороны дыхательной системы;

редко – синдром апноэ во сне, гипервентиляция.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – боли в области живота, дискомфорт в желудке, рвота, диарея, запор, тошнота, диспепсия, сухость во рту, зубная боль;

нечасто – недержание кала, фекалома, гастроэнтерит, дисфагия, метеоризм;

редко – панкреатит, непроходимость кишечника, отечность языка, хейлит;

очень редко – илеус.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – повышение активности трансаминаз, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности ферментов печени;

редко – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – сыпь, эритема;

нечасто – крапивница, зуд, алопеция, гиперкератоз, экзема, сухость кожи, изменение цвета кожи, акне, себорейный дерматит, воспаление кожи, нарушение кожных покровов;

редко – токсикодермия, перхоть;

очень редко – отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – мышечные спазмы, болезненность скелетных мышц, боли в спине, артралгия;

нечасто – повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, вынужденное положение тела, тугоподвижность суставов, отек сустава, мышечная слабость, боль в шее;
редко – рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – энурез;
нечасто – поллакиурия, задержка мочевыделения, дизурия.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:

редко – синдром «отмены» у новорожденных³.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – эректильная дисфункция, нарушения 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 постмаркетингового применения рисперидона.

⁴ – экстрапирамидные нарушения могут быть следующими: *паркинсонизм* (гиперсекреция слюны, ригидность скелетных мышц, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу шестеренки, брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, мышечное напряжение, акинезия, ригидность затылочных мышц, ригидность мышц, паркинсоническая походка и

нарушение глабеллярного рефлекса, паркинсонический тремор в покое), *акатизия* (акатизия, беспокойство, гиперкинезия и синдром беспокойных ног), тремор, *дискинезия* (дискинезия, мышечная судорога, хореоатетоз, атетоз и миоклонусы), дистония. К *дистонии* относятся: дистония, гипертония, кривошея, 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.

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 постмаркетингового применения рисперидона очень редко отмечались случаи удлинения интервала QT. Среди других эффектов, характерных для класса антипсихотических препаратов, наблюдались желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, внезапная смерть, остановка сердца и пируэтная тахикардия.

Венозная тромбоэмболия

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

Увеличение массы тела

В ряде плацебо-контролируемых исследований длительностью 6 – 8 недель проводилось сопоставление долей пациентов с шизофренией, получавших рисперидон или плацебо, у которых наблюдалось увеличение массы тела на 7% и более, при этом было выявлено

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

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

Прочие особые популяции

Далее описаны нежелательные реакции, которые с более высокой частотой наблюдались среди пациентов пожилого возраста с деменцией или детей, чем во взрослой популяции:

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Транзиторная ишемическая атака и инсульт наблюдались в ходе клинических исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией с частотой 1,4% и 1,5% соответственно. Кроме того, следующие нежелательные реакции отмечались у пациентов пожилого возраста с деменцией с частотой $\geq 5\%$ и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов: инфекция мочевых путей, периферические отеки, апатия и кашель.

Дети

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

«польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

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

Специфического антидота не существует, должна проводиться соответствующая симптоматическая терапия. Артериальную гипотонию и сосудистый коллапс следует устранять внутривенными инфузиями жидкости и/или симптоматическими препаратами. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов следует назначить антихолинергические препараты. Постоянное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до исчезновения симптомов интоксикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AX08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Рisperидон – это селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5HT₂ и дофаминергическим D₂-рецепторам. Рisperидон связывается также с α_1 -адренергическими рецепторами и, несколько слабее, с H₁-гистаминергическими и α_2 -адренергическими рецепторами. Рisperидон не обладает тропностью к холинергическим рецепторам. 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, вероятно, уменьшает склонность к экстрапирамидным нарушениям и расширяет терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Рisperидон после перорального приема полностью абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1–2 часа. Абсолютная биодоступность рisperидона после приема внутрь составляет 70%. Относительная биодоступность после приема внутрь рisperидона в форме таблеток составляет 94% по сравнению с рisperидоном в форме раствора. Пища не оказывает влияния на абсорбцию рisperидона, поэтому его можно назначать независимо от приема пищи.

Распределение

Рisperидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1–2 л/кг. В плазме крови рisperидон связывается с альбумином и α_1 -кислым гликопротеином. Рisperидон на 90% связывается с белками плазмы, 9-гидроксириперидон – на 77%. Равновесная концентрация рisperидона в организме у большинства пациентов достигается в течение одного дня. Равновесная концентрация 9-гидроксириперидона достигается через 4 – 5 дней.

Биотрансформация

Рisperидон метаболизируется изоферментом CYP2D6 до 9-гидроксириперидона, который обладает аналогичным рisperидону фармакологическим действием. Рisperидон и 9-гидроксириперидон 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 данная трансформация происходит гораздо медленнее. Хотя пациенты с интенсивным метаболизмом имеют более низкую концентрацию рисперидона и более высокую концентрацию 9-гидроксирисперидона, чем пациенты со слабым метаболизмом, суммарная фармакокинетика рисперидона и 9-гидроксирисперидона (активная антипсихотическая фракция) после приема одной или нескольких доз схожа у пациентов с интенсивным и со слабым метаболизмом по изоферменту CYP2D6.

Другим путем метаболизма рисперидона является N-дезалкилирование. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что рисперидон в клинически значимых концентрациях, в целом, не ингибирует метаболизм лекарственных препаратов, подвергающихся биотрансформации изоферментами системы цитохрома P450, включая CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) рисперидона после перорального приема у пациентов с психозом около 3 часов. $T_{1/2}$ 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляют 24 часа.

Через неделю после начала приема препарата 70% дозы выводится с мочой, 14% – с калом. В моче рисперидон и 9-гидроксирисперидон составляют 35–45% дозы. Остальное количество составляют неактивные метаболиты.

Линейность (нелинейность)

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

Лица пожилого возраста с почечной и печеночной недостаточностью

После однократного приема рисперидона у пациентов пожилого возраста концентрация активной антипсихотической фракции в плазме крови была в среднем на 43% больше, период полувыведения длился на 38% дольше, а клиренс уменьшался 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 концентрация рисперидона в плазме крови не изменялась, однако средняя концентрация свободной фракции рисперидона увеличивалась на 35%.

Пол, расовая принадлежность, курение

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

или сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 10, 15, 20 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 20, 30, 60 или 90 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой полимерной натягиваемой с контролем первого вскрытия.

4 контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток, 2, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 1 или 3

контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одну банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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