

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рисполепт Конста, 25 мг, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Рисполепт Конста, 37,5 мг, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Рисполепт Конста, 50 мг, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рисперидон

Рисполепт Конста, 25 мг, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый флакон с порошком содержит 25 мг рисперидона.

1 мл суспензии препарата содержит 12,5 мг рисперидона.

Рисполепт Конста, 37,5 мг, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый флакон с порошком содержит 37,5 мг рисперидона.

1 мл суспензии препарата содержит 18,75 мг рисперидона.

Рисполепт Конста, 50 мг, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый флакон с порошком содержит 50 мг рисперидона.

1 мл суспензии препарата содержит 25 мг рисперидона.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Порошок

Белый или почти белый сыпучий порошок, свободный от видимых посторонних включений.

Растворитель

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение и профилактика обострений шизофрении и шизоаффективных расстройств у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

У пациентов, которые ранее не получали рисперидон, рекомендуется определить переносимость пероральных лекарственных форм рисперидона, прежде чем приступать к лечению препаратом Рисполепт Конста.

Взрослые (старше 18 лет)

Рекомендуемая доза составляет 25-50 мг внутримышечно один раз в 2 недели. Перевод пациентов, принимающих рисперидон перорально в фиксированной дозе в течение двух недель и более, на препарат Рисполепт Конста рекомендуется осуществлять по следующей схеме. Пациенты, принимающие рисперидон перорально в дозе 4 мг и менее, должны переводиться на препарат Рисполепт Конста в дозе 25 мг. Пациенты, принимающие рисперидон перорально в дозе более 4 мг, должны переводиться на препарат Рисполепт Конста в дозе 37,5 мг.

В клинических исследованиях не наблюдалось увеличения эффективности при применении 75 мг. Максимальная доза не должна превышать 50 мг один раз в 2 недели.

В 3-недельный период после первого введения препарата Рисполепт Конста и при обострении шизофрении пациент должен принимать эффективное антипсихотическое средство (рисперидон перорально или ранее применявшийся антипсихотик).

Дозу препарата можно повышать не чаще, чем один раз в 4 недели. Эффект такого повышения дозы следует ожидать не раньше, чем через 3 недели после первой инъекции увеличенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Рекомендуемая доза составляет 25 мг внутримышечно один раз в 2 недели. В 3-недельный период после первой инъекции препарата Рисполепт Конста пациент должен принимать эффективное антипсихотическое средство. Клинические данные о применении Рисполепт

Конста у пациентов пожилого возраста ограничены, поэтому следует с осторожностью применять препарат у данной категории пациентов.

Пациенты с нарушениями функции печени или почек

В настоящее время нет данных о применении препарата Рисполепт Конста у пациентов с нарушениями функции печени или почек.

В случае необходимости терапии препаратом Рисполепт Конста пациента с нарушениями функции печени или почек, в первую неделю рекомендуется принимать внутрь 0,5 мг пероральной лекарственной формы рисперидона два раза в сутки. В течение второй недели пациент может принимать 1 мг рисперидона два раза в сутки или 2 мг рисперидона один раз в сутки. Если пациент хорошо переносит пероральную дозу не менее 2 мг, то ему можно вводить внутримышечно 25 мг препарата Рисполепт Конста один раз в 2 недели.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Рисполепт Конста у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Рисполепт Конста вводят один раз в 2 недели посредством глубокой инъекции в ягодичную или дельтовидную мышцу, используя для этого прилагаемую к шприцу стерильную иглу. Для инъекции в дельтовидную мышцу используют иглу длиной 25 мм, для инъекции в ягодичную мышцу используют иглу длиной 51 мм. Инъекции следует делать попеременно в правую и левую ягодичную или дельтовидную мышцы. Препарат нельзя вводить внутривенно.

Препарат легко образует суспензию в растворителе без комков или видимых посторонних включений.

Суспензия должна проходить через иглу плавно, с небольшим сопротивлением или без сопротивления.

Указания по применению лекарственного препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рисперидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период лактации (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Применять с осторожностью при следующих состояниях:

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

Особые указания

У пациентов, которые ранее не получали рисперидон, рекомендуется определить переносимость пероральных лекарственных форм рисперидона, прежде чем приступать к лечению препаратом Рисполепт Конста.

Применение у пациентов пожилого возраста с деменцией

Применение препарата Рисполепт Конста не исследовалось у пациентов пожилого возраста с деменцией, поэтому он не показан для этой группы пациентов. Препарат Рисполепт Конста не предназначен для лечения расстройств поведения, связанных с деменцией.

Повышенная смертность у пациентов пожилого возраста с деменцией

У пациентов пожилого возраста с деменцией при лечении атипичными антипсихотическими средствами наблюдалась повышенная смертность по сравнению с группой плацебо при мета-анализе 17 контролируемых исследований атипичных антипсихотических средств, включая пероральный рисперидон. В плацебо-контролируемых исследованиях пероральных форм рисперидона для данной популяции частота смертельных случаев составила 4,0 % для пациентов, принимающих рисперидон, по сравнению с 3,1 % для

группы 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.

Одновременное применение с фуросемидом

У пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалась повышенная смертность при одновременном приеме 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, нет четко установленных закономерностей с причинами смертности. 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.

Нежелательные явления со стороны цереброваскулярной системы

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимающих некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных нежелательных явлений примерно в 3 раза, включая смертельные случаи у пациентов (средний возраст 85 лет, диапазон 73-97 лет) при

применении рисперидона по сравнению с плацебо. Объединенные данные 6-ти плацебо-контролируемых исследований, включавших в основном пациентов пожилого возраста с деменцией (возраст более 65 лет) демонстрируют, что цереброваскулярные нежелательные явления (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. Рисполепт Конста должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска возникновения инсульта.

Ортостатическая гипотензия

Рисперидон обладает альфа-адреноблокирующей активностью, и поэтому может вызывать у некоторых пациентов ортостатическую гипотензию, особенно в начале терапии. Клинически значимая гипотензия наблюдалась в постмаркетинговом периоде при совместном применении с антигипертензивными препаратами. Рисперидон необходимо применять с осторожностью у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярное заболевание). Рекомендуется тщательно оценивать соотношение польза/риск при оценке возможности продолжения терапии препаратом Рисполепт Конста.

Нарушения со стороны крови (лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз)

Сообщается о случаях возникновения лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза при применении антипсихотических средств, в т. ч. препарата Рисполепт Конста. В ходе пострегистрационного наблюдения сообщается об очень редких случаях агранулоцитоза (< 1/10000 пациентов).

В течение первых нескольких месяцев терапии следует контролировать состояние пациентов с клинически значимым снижением количества белых кровяных телец или лейкопенией или нейтропенией, вызванными приемом лекарственных препаратов, в анамнезе. Следует рассмотреть возможность отмены препарата Рисполепт Конста при появлении первых признаков клинически значимого снижения количества белых кровяных телец в отсутствие других причинных факторов.

Следует тщательно контролировать состояние пациентов с клинически значимой нейтропенией на предмет возникновения лихорадки или других признаков или симптомов

инфекции и незамедлительно приступать к лечению таких состояний. Следует прекратить применение препарата Рисполепт Конста у пациентов с нейтропенией тяжелой степени (количество нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$) и отслеживать количество белых кровяных телец до восстановления.

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные расстройства

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими произвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. Поскольку потенциал стимуляции экстрапирамидных расстройств у рисперидона ниже, чем у классических нейролептиков, риск развития поздней дискинезии при его применении должен быть ниже в сравнении с классическими нейролептиками. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов.

Экстрапирамидные симптомы и психостимуляторы

Следует соблюдать особую осторожность при совместном применении психостимуляторов (например, метилфенидата) с рисперидоном, поскольку при корректировке дозы одного или обоих препаратов могут возникать экстрапирамидные симптомы.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Антипсихотические препараты, включая рисперидон, могут вызывать ЗНС, который характеризуется гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, а также повышением в сыворотке концентраций креатинфосфокиназы. У пациентов с ЗНС могут возникать также миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При возникновении у пациента симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая Рисполепт Конста. После последнего введения Рисполепт Конста рисперидон присутствует в плазме крови минимум до 6 недель.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Назначение антипсихотических препаратов, включая Рисполепт Конста, 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 рисперидона возможно ухудшение течения болезни Паркинсона.

Реакции гиперчувствительности

Несмотря на то, что переносимость пероральных форм рисперидона должна быть проверена до инициации терапии препаратом Рисполепт Конста, сообщается об очень редких случаях возникновения анафилактических реакций в ходе пострегистрационного применения у пациентов, ранее переносивших пероральные формы рисперидона.

В случае возникновения реакций гиперчувствительности необходимо прекратить применение препарата Рисполепт Конста, принять необходимые поддерживающие клинические меры и проводить наблюдение за состоянием пациента до исчезновения симптомов.

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении препаратом Рисполепт Конста наблюдались гипергликемия, сахарный диабет 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 на предмет ухудшения контроля уровня глюкозы.

Увеличение массы тела

При лечении препаратом Рисполепт Конста наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить контроль массы тела пациентов.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия является распространенной нежелательной реакцией при лечении рисперидоном. Рекомендуется определение концентрации пролактина в крови у пациентов с признаками гиперпролактинемии (например, гинекомастия, нарушения менструального цикла, ановуляция, нарушение фертильности, снижение либидо, эректильная дисфункция, галакторея).

На основании результатов исследований на культурах тканей сделано предположение, что рост клеток в опухолях 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 Рисполепт Конста должен применяться с осторожностью у пациентов с существующей гиперпролактинемией и у пациентов с возможными пролактин-зависимыми опухолями.

Удлинение интервала QT

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

Судороги

Рисполепт Конста должен применяться с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или с другими медицинскими состояниями, при которых может снижаться судорожный порог.

Приапизм

Приапизм может возникать при применении рисперидона из-за альфа-адреноблокирующих эффектов.

Регуляция температуры тела

Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект как нарушение способности организма регулировать температуру. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Рисполепт Конста пациентам с состояниями, которые могут способствовать повышению центральной температуры тела, к которым

относятся интенсивная физическая нагрузка, обезвоживание организма, воздействие высоких внешних температур или одновременное применение препаратов с антихолинергической активностью.

Венозная тромбоземболия

При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбоземболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоземболии, все возможные факторы риска должны выявляться до начала и во время лечения препаратом Рисполепт Конста, и должны быть приняты предупреждающие меры.

Интраоперационный синдром дряблой радужки (ИСДР)

ИСДР наблюдался во время проведения оперативного вмешательства по поводу наличия катаракты у пациентов, получающих терапию препаратами, обладающими активностью антагонистов α_1 -адренорецепторов, включая препарат Рисполепт Конста.

ИСДР увеличивает риск возникновения осложнений, связанных с органом зрения, во время и после проведения операционного вмешательства. Врач, проводящий такую операцию, должен быть заблаговременно проинформирован о том, что пациент принимал или принимает в настоящее время препараты, обладающие активностью антагонистов α_1 -адренорецепторов. Потенциальная польза отмены терапии антагонистами α_1 -адренорецепторов перед оперативным вмешательством не установлена и должна оцениваться с учетом рисков, связанных с отменой терапии антипсихотическими препаратами.

Противорвотный эффект

В доклинических исследованиях рисперидона наблюдался противорвотный эффект. Появление этого эффекта у пациента может маскировать признаки и симптомы передозировки некоторых лекарств или такие состояния, как непроходимость кишечника, синдром Рейе или опухоль мозга.

Почечная и печеночная недостаточность

Несмотря на то, что препарат Рисполепт Конста не исследовался у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у таких групп пациентов.

Меры предосторожности при применении

Необходимо соблюдать осторожность во избежание случайного введения препарата Рисполепт Конста в кровеносный сосуд.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия препарата Рисполепт Конста с другими лекарственными средствами не были оценены систематически. Данные о взаимодействиях, представленные в этом разделе, основаны на исследованиях пероральной формы препарата Рисполепт.

Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой препарата

Препараты центрального действия и алкоголь

Рисполепт Конста повышает выраженность угнетающего влияния на ЦНС опиоидных анальгетиков, снотворных средств, анксиолитиков, трициклических антидепрессантов, средств для общей анестезии, алкоголя. Рисполепт Конста следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами центрального действия или алкоголем.

Леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов

Рисполепт Конста может ослаблять действие леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов. В случае необходимости одновременного применения, особенно у пациентов с терминальной стадией болезни Паркинсона, следует назначать минимально эффективные дозы каждого из препаратов.

Психостимуляторы

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

Препараты с гипотензивным действием

Клинически значимая артериальная гипотензия наблюдается при совместном применении рисперидона с антигипертензивными средствами.

Препараты, увеличивающие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Рисполепт Конста с лекарственными препаратами, увеличивающими интервал QT, такими как антиаритмические средства (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), тетрациклические антидепрессанты (мапротилин), некоторые антигистаминные средства, другие антипсихотические средства, некоторые противомаларийные средства (хинин, мефлохин),

лекарственными препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемию, гипомагниемию), брадикардию и препаратами, ингибирующими метаболизм рисперидона в печени.

Палиперидон

Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, следует соблюдать осторожность при одновременном применении в течение длительного периода времени препарата Ксеплион и рисперидона или палиперидона перорально. Данные о безопасности применения препарата Ксеплион и других антипсихотиков ограничены.

Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой препарата

Рисперидон в основном метаболизируется изоферментом CYP2D6 и в меньшей степени CYP3A4. Как рисперидон, так и его активный метаболит 9-гидроксирисперидон, являются субстратами Р-гликопротеина (P-GP). Вещества, изменяющие активность CYP2D6, или вещества, сильно ингибирующие или индуцирующие активность CYP3A4 и/или P-GP, могут оказывать влияние на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Сильные ингибиторы CYP2D6

Совместное применение препарата Рисполепт Конста с сильным ингибитором CYP2D6 может увеличить концентрацию рисперидона в плазме, но в меньшей степени активной антипсихотической фракции. Более высокие дозы сильного ингибитора CYP2D6 могут повышать концентрацию рисперидона и активной антипсихотической фракции (например, пароксетин, см. ниже). Ожидается, что другие ингибиторы CYP2D6, такие как хинидин, могут влиять на концентрацию рисперидона в плазме сходным образом. При одновременном применении пароксетина, хинидина или другого сильного CYP2D6 ингибитора, особенно в более высоких дозах, следует скорректировать дозу препарата Рисполепт Конста.

Ингибиторы CYP3A4 и/или P-GP

Совместное введение препарата Рисполепт Конста с сильным ингибитором CYP3A4 и/или P-GP может существенно повысить концентрации в плазме рисперидона и активной антипсихотической фракции. При одновременном применении итраконазола или другого сильного ингибитора CYP3A4 и/или P-GP, следует скорректировать дозу препарата Рисполепт Конста.

Индукторы CYP3A4 и/или P-GP

Совместное применение препарата Рисполепт Конста с сильным индуктором CYP3A4 и/или P-GP может снизить концентрацию в плазме рисперидона и активной антипсихотической фракции. При одновременном применении карбамазепина или другого сильного индуктора CYP3A4 и/или P-GP следует скорректировать дозу препарата Рисполепт Конста. Степень индукции может изменяться во времени с достижением максимального эффекта до 2 недель после введения и снижением индукции до 2 недель после отмены препарата.

Препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы

При совместном применении с препаратами, обладающими высокой связываемостью с белками плазмы, не наблюдается клинически значимого вытеснения препарата из белков плазмы.

При одновременном применении следует обратиться к инструкции по применению соответствующего лекарственного препарата и при необходимости скорректировать дозы принимаемых препаратов.

Антибактериальные препараты

- Эритромицин, умеренный ингибитор CYP3A4 и ингибитор P-GP, не изменяет фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.
- Рифампицин, сильный индуктор CYP3A4 и P-GP, снижает концентрацию в плазме активной антипсихотической фракции.

Антихолинэстеразные препараты

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

Противоэпилептические препараты

- Карбамазепин, сильный индуктор CYP3A4 и P-GP, снижает содержание в плазме активной антипсихотической фракции рисперидона. Сходный эффект наблюдается и при применении фенитоина и фенобарбитала, которые также являются индукторами CYP3A4 и P-GP.
- Топирамат умеренно уменьшает биодоступность рисперидона, но не активной антипсихотической фракции. Данное взаимодействие не считается клинически значимым.
- Рисперидон не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику вальпроевой кислоты или топирамата.

Противогрибковые препараты

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

Антипсихотические препараты

- Фенотиазины могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме, но в меньшей степени концентрацию активной антипсихотической фракции.
- Арипипразол, субстрат CYP2D6 и CYP3A4: рисперидон не оказывает влияния на фармакокинетику арипипразола и его активного метаболита, дигидроарипипразола.

Противовирусные препараты

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

Бета-адреноблокаторы

- Некоторые бета-адреноблокаторы могут увеличить концентрацию рисперидона в плазме, но не активной антипсихотической фракции.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

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

Сердечные гликозиды

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

Диуретики

- См. раздел 4.4. о повышенной смертности пожилых пациентов с деменцией при совместном применении фуросемида и пероральных форм рисперидона.

Желудочно-кишечные препараты

- Антагонисты H₂-рецепторов: циметидин и ранитидин, являющиеся слабыми ингибиторами CYP2D6 и CYP3A4, увеличивают биодоступность рисперидона, но в

минимальной степени влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции.

Препараты лития

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

Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты

- Флуоксетин, сильный ингибитор CYP2D6, повышает концентрацию рисперидона в плазме, но в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции.
- Пароксетин, сильный ингибитор CYP2D6, увеличивает концентрацию рисперидона в плазме, но в дозах до 20 мг/сут в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. Однако более высокие дозы пароксетина могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона.
- Трициклические антидепрессанты могут увеличить концентрацию рисперидона в плазме, но не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции.
- Сертралин, является слабым ингибитором CYP2D6, а флувоксамин – слабым ингибитором CYP3A4. В дозах до 100 мг/сут сертралин и флувоксамин не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. Однако применение доз выше 100 мг/сут может приводить к повышению концентрации рисперидона и активной антипсихотической фракции.

4.6. Беременность и лактация

Беременность

Данных о безопасности применения рисперидона у беременных женщин нет. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании, проведенном с использованием базы данных обращений за медицинской помощью США, сравнивался риск врожденных аномалий у детей, которые родились у женщин, получавших и не получавших антипсихотические препараты в первом триместре беременности. Риск врожденных аномалий для рисперидона после коррекции по влияющим переменным, доступным в базе данных, был повышен по сравнению с отсутствием применения антипсихотических препаратов (относительный риск = 1,26, 95 % ДИ от 1,02 до 1,56). Не выявлен

биологический механизм, объясняющий эти изменения, а в доклинических исследованиях тератогенных эффектов не наблюдалось.

В экспериментах на животных рисперидон не оказывал прямого токсического действия на репродуктивную систему, но вызывал некоторые косвенные эффекты, опосредованные через пролактин и ЦНС. Ни в одном из исследований рисперидон не обладал тератогенным действием.

В случае, если женщина принимала антипсихотические препараты (включая Рисполепт) в третьем триместре беременности, у новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены различной степени тяжести. Эти симптомы могут включать агитацию, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания.

Препарат Рисполепт Конста можно применять во время беременности только в тех случаях, когда потенциальная польза для женщины перевешивает возможный риск для плода.

Лактация

В экспериментах на животных рисперидон и 9-гидроксирисперидон экскретируются с молоком. Обнаружено также, что рисперидон и 9-гидроксирисперидон выделяются с молоком человека. В период лечения препаратом Рисполепт Конста грудное вскармливание следует прекратить.

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

Рисперидон может снижать скорость психических и физических реакций, и поэтому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от вождения транспортного средства и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 1/10$) являются: бессонница, тревожность, головная боль, инфекции верхних отделов дыхательной системы, паркинсонизм, депрессия и акатизия.

В постмаркетинговом периоде наблюдения отмечены серьезные реакции в месте инъекции, включая некроз, абсцесс, воспаление подкожной жировой клетчатки, изъязвление, гематому, кисту и узелковые утолщения. Частота возникновения данных реакций неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных). В некоторых случаях

требовалось хирургическое вмешательство.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции препарата Рисполепт Конста, которые наблюдались в ходе клинических исследований и в постмаркетинговом периоде наблюдения. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$) и с неизвестной частотой (невозможно оценить частоту из доступных данных).

В каждой частотной группе нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности.

Нежелательные реакции приведены с распределением по частоте и системно-органным классам.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – нарушения ЭКГ, увеличение уровня пролактина¹, увеличение активности микросомальных ферментов печени, увеличение активности трансаминаз, увеличение или уменьшение массы тела;

нечасто – удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Нарушения со стороны сердца:

часто – атриовентрикулярная блокада, тахикардия;

нечасто – блокада пучка Гиса, фибрилляция предсердий, брадикардия, синусная брадикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – анемия;

нечасто – тромбоцитопения, нейтропения;

очень редко – агранулоцитоз.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – паркинсонизм², акатизия², головная боль;

часто – головокружение, седация, сонливость, тремор, дистония², поздняя дискинезия, дискинезия²;

нечасто – судороги, обморок, постуральное головокружение, гипестезия, парестезия, летаргия, гиперсомния.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – нечеткость зрения, конъюнктивит;

редко – синдром дряблой радужки (интраоперационный)⁴;

с неизвестной частотой – окклюзия артерии сетчатки.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто – вертиго;

нечасто – боль в ухе.

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

часто – одышка, кашель, заложенность носовых пазух, фаринголарингеальная боль;

редко – синдром апноэ во сне.

Желудочно-кишечные нарушения:

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

редко – механическая кишечная непроходимость, панкреатит;

очень редко – кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – недержание мочи;

нечасто – задержка мочеиспускания.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – сыпь, экзема;

нечасто – отек Квинке, зуд, акне, алопеция, сухость кожи;

очень редко – синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – артралгия, боль в спине, боль в конечностях, миалгия;

нечасто – мышечная слабость, боль в области шеи, боль в области ягодиц, костно-мышечная боль в области груди.

Эндокринные нарушения:

редко – нарушение секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – гипергликемия;

нечасто – сахарный диабет³, повышение аппетита, снижение аппетита;

редко – гипогликемия;

очень редко – диабетический кетоацидоз;

с неизвестной частотой – водная интоксикация.

Инфекции и инвазии:

очень часто – инфекции верхних дыхательных путей;

часто – пневмония, грипп, инфекции нижних дыхательных путей, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции уха, синусит, вирусные инфекции;

нечасто – цистит, гастроэнтерит, инфекции, локализованные инфекции, подкожный абсцесс.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур:

часто – падение;

нечасто – боль во время процедуры введения препарата.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – гипертензия, гипотензия;

нечасто – ортостатическая гипотензия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – пирексия, периферические отеки, боль в области груди, усталость, боли, боль в области введения препарата, астения, гриппоподобное состояние;

нечасто – уплотнение в области введения препарата, уплотнение, реакции в области введения препарата, дискомфорт в области груди, медлительность, плохое самочувствие;

редко – гипотермия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – гиперчувствительность;

с неизвестной частотой – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко – желтуха.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто – аменорея, эректильная дисфункция, галакторея;

нечасто – сексуальная дисфункция, гинекомастия;

с неизвестной частотой – приапизм.

Психические нарушения:

очень часто – депрессия, бессонница, беспокойство;

часто – агитация, расстройства сна;

нечасто – мании, уменьшение либидо, нервозность;

редко – сомнамбулизм, кататония;

очень редко – расстройство пищевого поведения во время ночного сна.

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), акатизия (акатизия, беспокойство, гиперкинезия и синдром «беспокойных» ног), тремор, дискинезия (дискинезия, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз и миоклонус), дистония.

Дистония включает дистонию, мышечные спазмы, гипертонию, кривошею, непроизвольные мышечные сокращения, мышечную контрактуру, блефароспазм, движения глазного яблока, паралич языка, лицевой спазм, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеальный спазм, плевротонус, 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.

³ – в плацебо-контролируемых исследованиях сахарный диабет наблюдался у 0,18 % пациентов, принимавших рисперидон по сравнению с 0,11 % пациентов в группе плацебо. Общая частота возникновения сахарного диабета по результатам всех клинических испытаний составила 0,43 % всех пациентов, принимавших рисперидон.

⁴ – наблюдался только в постмаркетинговом периоде.

Ниже дополнительно перечислены нежелательные реакции, наблюдаемые в ходе клинических исследований пероральных лекарственных форм рисперидона, но не проявившиеся при применении пролонгированной инъекционной формы рисперидона – Рисполепт Конста. Нежелательные реакции приведены с распределением по системно-органным классам:

Лабораторные и инструментальные данные: повышение температуры тела, эозинофилия, лейкопения, анемия, повышение уровня креатинфосфокиназы, понижение температуры тела.

Инфекции и инвазии: тонзиллит, воспаление подкожной жировой клетчатки, средний отит, инфекции глаз, акродерматит, инфекции дыхательных путей, онихомикоз, хронический средний отит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гранулоцитопения.

Нарушения со стороны сердца: нарушение проводимости, синдром постуральной ортостатической тахикардии, синусовая аритмия.

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность к препарату.

Нарушения метаболизма и питания: анорексия, полидипсия.

Психические нарушения: спутанность сознания, вялость, аноргазмия, аффективное уплощение, ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы: отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, злокачественный нейролептический синдром, диабетическая кома, инсульт, угнетение сознания, церебральная ишемия, цереброваскулярные нарушения, преходящая ишемическая атака, дизартрия, нарушение внимания, нарушение равновесия, нарушение речи, нарушение координации, нарушение движений, тремор головы, психомоторная гиперактивность.

Нарушения со стороны органа зрения: окулярная гиперемия, выделения из глаз, отек области вокруг глаз, сухость глаз, усиленное слезотечение, светобоязнь, снижение остроты зрения, произвольные вращения глазных яблок, глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: звон в ушах.

Нарушения со стороны сосудов: приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: свистящее дыхание, аспирационная пневмония, застой в легких, нарушение дыхания, хрипы, носовое кровотечение, заложенность носа, гипервентиляция, дисфония.

Желудочно-кишечные нарушения: дисфагия, недержание кала, фекалома, отек губ, хейлит, метеоризм, гастроэнтерит, распухание языка.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: поражение кожи, нарушение кожных покровов, нарушение окраски кожи, себорейный дерматит, гиперкератоз, перхоть, эритема, медикаментозная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: рабдомиолиз, опухание суставов, нарушения позы, скованность в суставах, мышечный спазм.

Эндокринные нарушения: глюкозурия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: энурез, дизурия, подтакиурия.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: эректильная дисфункция, выделения из влагалища, нарушение менструаций, задержка менструального цикла, нарушение эякуляции, увеличение молочных желез, нагрубание молочных желез, выделения из молочной железы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: общий отек, отек лица, нарушение походки, жажда, озноб, похолодание конечностей, «синдром отмены».

Описание отдельных нежелательных реакций

Класс эффекты

Как и при применении других антипсихотических препаратов, очень редкие случаи удлинения интервала QT отмечались в постмаркетинговом периоде наблюдения. Другие класс эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые при применении антипсихотических препаратов, которые удлиняют интервал QT, включают: желудочковую аритмию, желудочковую фибрилляцию, желудочковую тахикардию, внезапную смерть, остановку сердца и двунаправленную желудочковую тахикардию.

Венозная тромбоземболия

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

Повышение массы тела

В ходе 12-недельного плацебо-контролируемого исследования у 9 % пациентов, принимающих препарат Рисполепт Конста, по сравнению с 6 % пациентов, принимавших плацебо, наблюдалось повышение массы тела не менее 7 % на момент завершения исследования. В другом клиническом исследовании продолжительностью 1 год изменение в массе тела для отдельных пациентов составляло ± 7 % от среднего; у 25 % пациентов наблюдалось повышение массы тела не менее чем на 7 %.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: + 7 (7172) 78-98-28

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел.: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

4.9. Передозировка

При использовании парентеральных лекарственных форм рисперидона передозировка менее вероятна, чем при применении пероральных форм (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и раствор для приема внутрь), и поэтому здесь приведена информация, касающаяся пероральных форм.

Симптомы

Симптомы, наблюдаемые при передозировке, являются усиленными известными фармакологическими эффектами. Они включают в себя седативный эффект, сонливость, тахикардию, понижение артериального давления и экстрапирамидные расстройства. Наблюдалось удлинение интервала QT и судороги. Двухнаправленная желудочковая тахикардия отмечалась при одновременном приеме повышенной дозы перорального рисперидона и пароксетина.

В случае передозировки должна быть рассмотрена возможность вовлечения нескольких препаратов.

Лечение

Обеспечивают и поддерживают проходимость дыхательных путей, адекватную оксигенацию и вентиляцию. Необходим мониторинг функции сердечно-сосудистой системы, который должен включать постоянный контроль ЭКГ для выявления возможных аритмий.

Рисполепт не имеет специфического антидота, и поэтому лечение должно быть направлено на поддержание функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы, а также должна быть проведена дезинтоксикационная терапия. При тяжелых экстрапирамидных симптомах необходимо вводить антихолинергические препараты. Медицинское наблюдение и мониторинг необходимо продолжать до исчезновения признаков передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AX08

Механизм действия

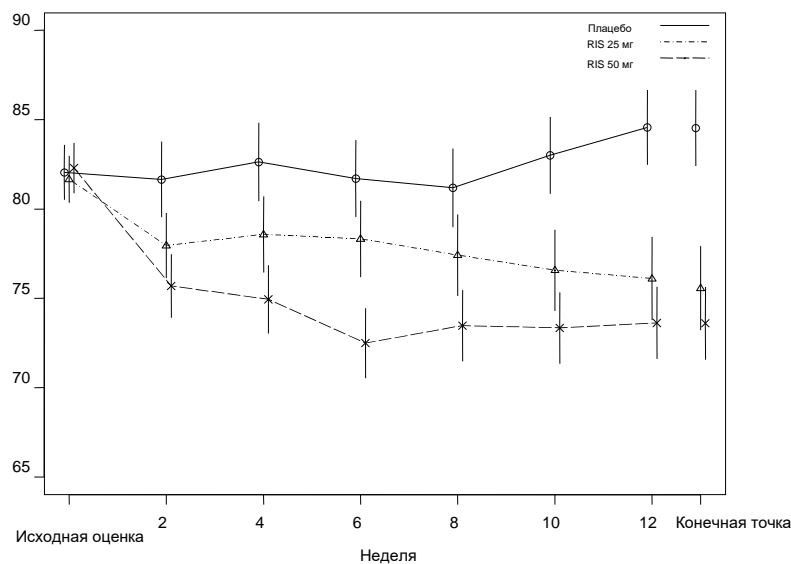
Рисперидон является избирательным моноаминергическим антагонистом. Он обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5-HT₂-рецепторам и дофаминергическим D₂-рецепторам. Кроме того, рисперидон связывается с альфа₁-адренергическими рецепторами и, в меньшей степени, с H₁-гистаминергическими и альфа₂-адренергическими рецепторами. Рисперидон не связывается с холинергическими рецепторами. Несмотря на то, что рисперидон является мощным антагонистом D₂-рецепторов, благодаря чему он улучшает позитивные симптомы шизофрении, этот препарат, по сравнению с типичными нейролептиками, в меньшей степени угнетает двигательную активность и реже вызывает каталепсию. Благодаря сбалансированному центральному антагонизму в отношении серотониновых и дофаминовых рецепторов рисперидон реже вызывает экстрапирамидные побочные эффекты и оказывает терапевтическое действие на негативные и аффективные симптомы шизофрении.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Рисполепт Конста (25 мг и 50 мг) при психотических нарушениях (шизофрения/шизоаффективное расстройство) была установлена в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у взрослых амбулаторных и стационарных пациентов с психозом, соответствовавших критериям DSM-IV для шизофрении.

В 12-недельном сравнительном исследовании у стабильных пациентов с шизофренией препарат Рисполепт Конста по эффективности был сопоставим с пероральной таблетированной лекарственной формой. Долгосрочную (50 недель) безопасность и эффективность препарата Рисполепт Конста также изучали в открытом исследовании у стабильных амбулаторных и стационарных пациентов с психозом, соответствовавших критериям DSM-IV для шизофрении или шизоаффективного расстройства. При длительном применении препарата Рисполепт Конста его эффективность сохранялась (см. рисунок 1).

Рисунок 1. Средние значения общего балла PANSS в динамике у пациентов с шизофренией.



5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При однократном внутримышечном введении препарата Рисполепт Конста профиль высвобождения рисперидона состоит из небольшой начальной фазы (< 1 % дозы), за которой следует интервал продолжительностью 3 недели. После внутримышечной инъекции основное высвобождение рисперидона начинается через 3 недели, поддерживается с 4-й по 6-ю неделю и снижается к 7-й неделе. В связи с этим пациент

должен принимать дополнительный антипсихотический препарат в течение первых 3 недель после начала лечения препаратом Рисполепт Конста (см. раздел 4.2.).

Сочетание профиля высвобождения рисперидона и режима дозирования (внутримышечная инъекция один раз в две недели) обеспечивает поддержание в плазме терапевтических концентраций рисперидона. Терапевтические концентрации сохраняются до 4-й – 6-й недели после последней инъекции препарата Рисполепт Конста.

Рисперидон полностью абсорбируется из суспензии Рисполепт Конста.

Распределение

Рисперидон быстро распределяется в тканях организма. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и альфа₁-кислым гликопротеином. Связь с белками плазмы рисперидона составляет 90 %, а 9-гидроксирисперидона – 77 %.

Биотрансформация

Рисперидон метаболизируется изоферментом CYP2D6 до 9-гидроксирисперидона, который обладает такой же фармакологической активностью, как сам рисперидон. Рисперидон и 9-гидроксирисперидон образуют активную антипсихотическую фракцию. Другим путем метаболизма рисперидона является N-дезалкилирование.

Элиминация

У быстрых метаболизаторов клиренс активной антипсихотической фракции и рисперидона составляет 5,0 и 13,7 л/ч соответственно, а у слабых метаболизаторов – 3,2 и 3,3 л/ч соответственно.

Фаза элиминации завершается примерно через 7-8 недель после последней инъекции.

Линейность

После внутримышечных инъекций препарата Рисполепт Конста в дозах 25 или 50 мг один раз в две недели средние значения минимальной и максимальной концентрации в плазме активной антипсихотической фракции составляют 9,9-19,2 нг/мл и 17,9-45,5 нг/мл соответственно. При таком режиме дозирования фармакокинетика рисперидона носит линейный характер. В длительном применении (12 месяцев) у пациентов, которым один раз в две недели вводили препарат Рисполепт Конста в дозах 25-50 мг, кумуляции рисперидона не наблюдалось.

Особые группы пациентов

Изучение применения однократной дозы пероральной формы рисперидона показало более высокие концентрации в плазме и уменьшенный клиренс активной антипсихотической

фракции на 30 % у пациентов пожилого возраста и на 60 % у пациентов с почечной недостаточностью. Концентрации рисперидона в плазме у пациентов с печеночной недостаточностью находились в норме, но среднее значение свободной фракции в плазме увеличивалось на 35 %.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикология

Как и в исследованиях (суб)хронической токсичности пероральной лекарственной формы рисперидона на крысах и собаках, основные эффекты препарата Рисполепт Конста (после внутримышечного введения на протяжении периода до 12 месяцев) включали опосредованную пролактином стимуляцию молочных желез, изменения половых органов самцов и самок и эффекты в отношении ЦНС, связанные с фармакодинамической активностью рисперидона. В исследовании токсичности на неполовозрелых крысах, получавших рисперидон перорально, отмечалась повышенная смертность крысят и задержка физического развития. В 40-недельном исследовании на неполовозрелых собаках, получавших рисперидон перорально, наблюдалась задержка полового созревания. Из расчета по AUC, у собак при экспозиции в 3,6 раза выше максимальной экспозиции после перорального применения препарата у подростков (1,5 мг/сут) влияние на рост длинных костей отсутствовало; эффекты в отношении длинных костей и полового созревания наблюдались при значениях, в 15 раз превышающих максимальную экспозицию после перорального приема у подростков.

Рисперидон не обладал тератогенным действием у крыс и кроликов. В исследованиях влияния рисперидона на репродуктивную функцию крыс наблюдались неблагоприятные эффекты в отношении спаривания родительских особей, а также массы тела при рождении и выживаемости потомства. У крыс внутриутробное воздействие рисперидона сопровождалось накоплением когнитивного дефицита во взрослый период жизни потомства. Другие антагонисты дофамина при применении у беременных животных оказывали отрицательное влияние на обучение и двигательное развитие потомства.

Введение препарата Рисполепт Конста в дозе 40 мг/кг/2 недели самцам и самкам крыс в течение 12 и 24 месяцев приводило к остеодистрофии. Доза, вызывающая остеодистрофию у крыс, в пересчете на мг/м² была в 8 раз выше максимальной рекомендуемой дозы у человека, экспозиция в плазме при применении данной дозы в 2 раза превышала максимальную экспозицию у человека после приема максимальной рекомендуемой дозы. У

собак, получавших препарат Рисполепт Конста в течение 12 месяцев в дозах до 20 мг/кг/2 недели, случаев остеодистрофии не отмечено. Экспозиция в плазме при применении этой дозы до 14 раз превышала экспозицию при приеме максимальной рекомендуемой дозы у человека.

Канцерогенность и мутагенность

Признаков генотоксичности не обнаружено.

Как и ожидалось для мощного антагониста дофаминовых D₂-рецепторов, в исследованиях канцерогенности перорального рисперидона у крыс и мышей наблюдалось повышение частоты аденомы гипофиза (у мышей), аденом эндокринной части поджелудочной железы (у крыс) и аденом молочной железы (у животных обоих видов).

В исследовании канцерогенности внутримышечно вводимого препарата Рисполепт Конста у крыс Wistar (Hannover) (дозы 5 и 40 мг/кг/2 недели) наблюдалось повышение частоты злокачественных опухолей эндокринной части поджелудочной железы, гипофиза и мозгового вещества надпочечников при применении дозы 40 мг/кг и злокачественных опухолей молочных желез на дозах 5 и 40 мг/кг. Эти опухоли, наблюдаемые при пероральном и внутримышечном применении препарата, могут быть обусловлены длительным антагонизмом дофаминовых D₂-рецепторов и гиперпролактинемией. Результаты исследований на культурах тканей позволяют предположить, что рост клеток в злокачественных опухолях молочной железы человека может стимулироваться пролактином. В обеих дозировочных группах наблюдалась гиперкальциемия, предположительно влияющая на повышение частоты злокачественных опухолей мозгового вещества надпочечников у крыс, получавших препарат Рисполепт Конста. В настоящее время отсутствуют данные, согласно которым гиперкальциемия может быть причиной феохромоцитом у человека.

У самцов крыс, получавших препарат Рисполепт Конста в дозе 40 мг/кг/2 недели, регистрировались случаи аденом почечных канальцев. При применении низкой дозы, 0,9 % натрия хлорида или в контрольной группе, получавшей микрогранулы-носители, злокачественных новообразований почек не обнаружено. Механизм, лежащий в основе развития злокачественных новообразований почек у самцов крыс Wistar (Hannover), получавших Рисполепт Конста, неизвестен. Связанное с препаратом повышение частоты злокачественных опухолей почек отсутствовало в исследованиях канцерогенности перорального рисперидона у крыс Wistar (Wiga) или у мышей линии Swiss. Результаты

исследований, проведенных с целью изучения различий в профиле органов, в которых развиваются злокачественные опухоли у разных линий, указывают, что линия Wistar (Hannover), применявшаяся в исследованиях канцерогенности, существенно отличается от линии Wistar (Wiga), которая применялась в исследовании канцерогенности перорального препарата по таким параметрам, как спонтанные возрастные неопухолевые изменения в почках, повышение уровня пролактина в сыворотке и изменения в почках в ответ на рисперидон. В настоящее время отсутствуют данные, указывающие на связанные с почками изменения у собак, длительное время получавших препарат Рисполепт Конста.

Значимость остеодистрофии, опосредованных пролактином опухолей и предположительно специфичных для конкретной линии крыс злокачественных новообразований почек с точки зрения риска для человека неизвестна.

После введения высоких доз препарата Рисполепт Конста у собак и крыс наблюдалось раздражение в месте инъекции. В 24-месячном исследовании канцерогенности внутримышечно вводимого препарата у крыс не было обнаружено повышения частоты опухолей в месте инъекции в группах как носителя, так и активного препарата.

Кардиотоксичность

В моделях на животных *in vitro* и *in vivo* высокие дозы рисперидона могут вызывать удлинение интервала QT, что теоретически связано с повышением риска двунаправленной желудочковой тахикардии у пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Порошок

Молочной и гликолевой кислот сополимер

Растворитель

Кармеллоза натрия 40 мПа.с

Полисорбат 20

Динатрия гидрофосфат дигидрат

Лимонная кислота безводная

Натрия хлорид

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Рисполепт Конста нельзя смешивать или разводить никакими другими лекарственными препаратами и жидкостями помимо специального растворителя, содержащегося в упаковке (см. раздел 6.6.).

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленная суспензия

Суспензия физически и химически стабильна в течение 24 ч при температуре 25 °С. С микробиологической точки зрения, суспензию желательно использовать сразу же после приготовления. Если суспензию не используют сразу после приготовления, то ее можно хранить не более 6 ч при температуре 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Не подвергать воздействию температур выше 25 °С.

При отсутствии холодильника препарат перед использованием можно хранить при температуре не выше 25 °С не более 7 дней.

Условия хранения после приготовления суспензии см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг.

Количество препарата, содержащее 25, 37,5 или 50 мг рисперидона, упаковывают в бесцветные стеклянные флаконы гидролитического типа I (EP), укупоренные пробками из хлорбутила, обкатанные алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой, облегчающей вскрытие. Цвет пластмассовой крышки отличается в зависимости от дозировки препарата: для 25 мг – розовый, для 37,5 мг – зеленый, для 50 мг – голубой.

По 2 мл растворителя в шприце, цилиндр которого изготовлен из бесцветного стекла гидролитического типа I (EP), колпачок для наконечника из бромбутила.

В комплект препарата входит 2 иглы (с защитным устройством) для внутримышечной инъекции (игла длиной 25 мм для введения в дельтовидную мышцу и игла длиной 51 мм для введения в ягодичную мышцу), отвечающие требованиям Директивы по медицинским приборам 93/42/ЕЕС, и 1 безыгольное устройство для приготовления суспензии, отвечающее требованиям Директивы по медицинским приборам 93/42/ЕЕС.

Флакон с препаратом, шприц с растворителем, 1 безыгольное устройство для приготовления суспензии, 2 иглы упаковывают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, покрытую прозрачной пленкой полиэтиленовой.

Одну контурную упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

На картонных пачках может быть предусмотрен контроль вскрытия.

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

Указания по применению

Важная информация

Применение препарата Рисполепт Конста требует строгого соблюдения указаний по приготовлению суспензии, чтобы обеспечить точное введение препарата и избежать возможных ошибок.

Достаньте упаковку препарата Рисполепт Конста из холодильника и перед приготовлением суспензии дайте ей нагреться до комнатной температуры в течение не менее 30 минут.

Не нагревайте никаким другим путем.

Компоненты данного комплекта специально разработаны для применения препарата Рисполепт Конста. Для приготовления суспензии из находящихся во флаконе микрогранул Рисполепт Конста пролонгированного действия можно использовать **только** растворитель, находящийся в комплекте.

Нельзя заменять находящиеся в упаковке компоненты какими-либо другими изделиями.

Не храните суспензию после приготовления.

Препарат следует вводить сразу же после приготовления суспензии.

Для обеспечения применения полной дозы рисперидона должно быть введено все содержимое флакона. Введение части содержимого флакона не может обеспечить получение пациентом нужной дозы препарата.

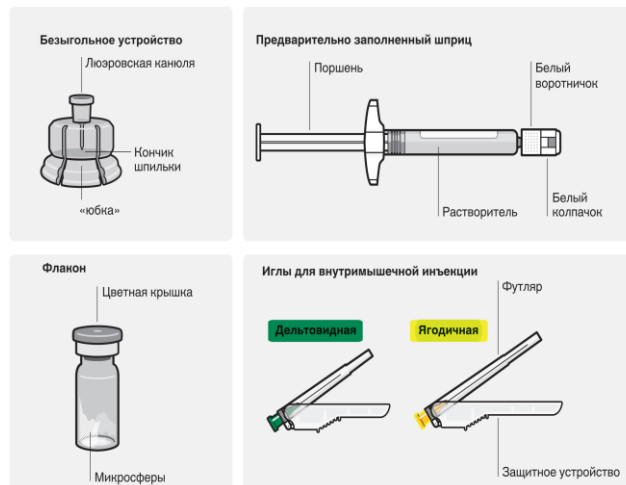
Препарат легко образует суспензию в растворителе без комков или видимых посторонних включений.

Суспензия должна проходить через иглу плавно, с небольшим сопротивлением или без сопротивления.

Не используйте повторно. Данное устройство предназначено только для однократного использования. Любая попытка последующего повторного использования может

неблагоприятно повлиять на целостность самого устройства или привести к ухудшению в его работе.

Компоненты комплекта



1. Соберите компоненты

Соедините безыгольное устройство с флаконом

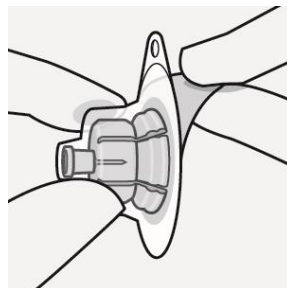


Снимите крышку с флакона

Снимите цветную пластиковую крышку с флакона.

Протрите невскрытый флакон спиртовой салфеткой и дайте высохнуть.

Не удаляйте серую резиновую пробку.



Приготовьте безыгольное устройство

Держите стерильный блистер как показано на рисунке. Потяните назад и удалите бумажную подложку.

Не извлекайте безыгольное устройство из блистера.

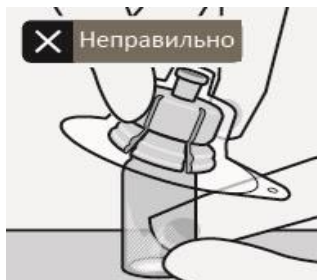
Во избежание загрязнения не прикасайтесь к острому наконечнику устройства.



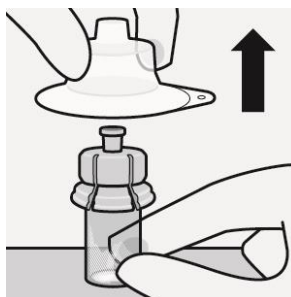
Соедините безыгольное устройство с флаконом

Поставьте флакон на твердую поверхность и придерживайте основание флакона. Поместите безыгольное устройство на флакон вертикально таким образом, чтобы острый наконечник располагался в центре резиновой пробки. Надавливая сверху вниз, протолкните острый наконечник безыгольного устройства через центр резиновой пробки флакона до надежного закрепления устройства на верхней части флакона.

Не подсоединяйте безыгольное устройство под углом, т.к. растворитель может вытечь при переливании во флакон.



Соедините предварительно заполненный шприц с безыгольным устройством



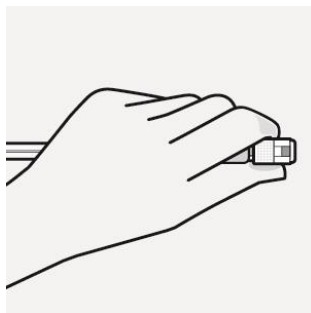
Удалите стерильный блистер.

Важно! Удаляйте стерильный блистер безыгольного устройства, только когда Вы готовы убрать белый колпачок со шприца.

Держите флакон вертикально во избежание протекания. Удерживая основание флакона, потяните за блистер, чтобы удалить его.

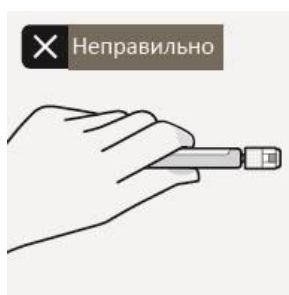
Не встряхивайте.

Для предотвращения загрязнения не касайтесь люэровского наконечника.



Придерживайте шприц за белый воротничок.

Не держите шприц за стеклянное основание.



Удалите колпачок

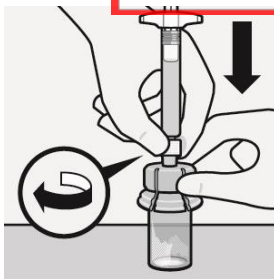
Придерживая шприц за белый воротничок, отломите белый колпачок.

Не откручивайте и не отрезайте белый колпачок.

Для предотвращения загрязнения не касайтесь кончика шприца.



Отломленный колпачок можно выбросить.



Соедините шприц и безыгольное устройство

Для предотвращения вращения во время соединения прочно удерживайте «юбку» безыгольного устройства.

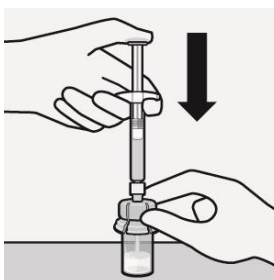
Придерживая шприц за белый воротничок, вставьте кончик шприца в люэровский наконечник безыгольного устройства.

Не держите шприц за стеклянное основание. Это может привести к отсоединению белого воротничка.

Прочно прикрутите шприц к безыгольному устройству по часовой стрелке.

Избегайте перекручивания. Это может привести к выходу шприца из строя.

2. Растворите микрогранулы



Введите растворитель

Введите во флакон все содержимое шприца с растворителем.

***Важно!** Теперь содержимое флакона будет находиться под давлением. Придерживайте поршень шприца большим пальцем.*

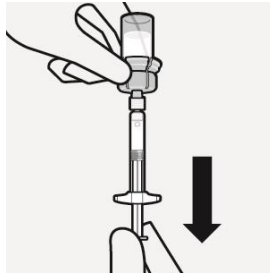


Суспендируйте микрогранулы в растворителе

Придерживая поршень шприца большим пальцем, энергично встряхивайте содержимое флакона не менее 10 секунд до образования однородной суспензии.

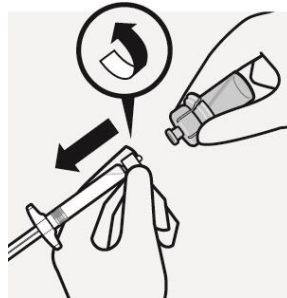
После правильного перемешивания суспензия становится однородной, густой, молочного цвета. Микрогранулы могут быть видны в жидкости, но не должно оставаться несмоченных растворителем сухих микрогранул.

Немедленно приступайте к следующему шагу, поскольку суспензия может расслоиться.



Перенесите суспензию в шприц

Переверните флакон дном вверх и МЕДЛЕННО втяните в шприц все содержимое флакона.



Удалите безыгольное устройство

Придерживая шприц за белый воротничок, открутите шприц от безыгольного устройства.

Отделите часть этикетки от флакона по линии перфорации и приклейте ее к шприцу (для идентификации).

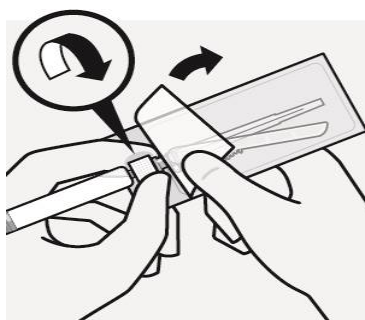
Утилизируйте флакон и безыгольное устройство в соответствии с местными правилами по уничтожению такого рода отходов.

3. Прикрепите иглу



Выберите подходящую иглу

Выберите иглу в зависимости от места инъекции (ягодичную или дельтовидную).

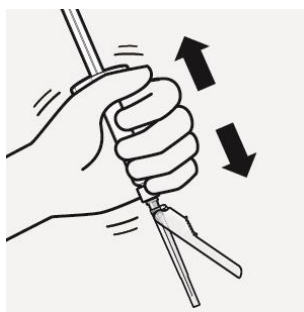


Прикрепите иглу

Вскройте блистерную упаковку и возьмитесь за основание иглы, как показано на рисунке.

Продолжая придерживать шприц за белый воротничок, плотно закрепите шприц в люэровской канюле защитного устройства иглы путем нажатия и поворота по часовой стрелке.

Для предотвращения загрязнения не касайтесь люэровского наконечника защитного устройства.



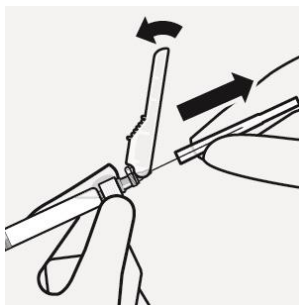
Ресуспендируйте микрогранулы

Полностью удалите блистер.

Непосредственно перед введением препарата необходимо ресуспендировать микрогранулы, поскольку после приготовления суспензии во флаконе часть микрогранул может осесть.

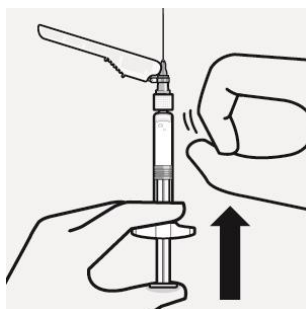
Энергично встряхните шприц.

4. Введите препарат



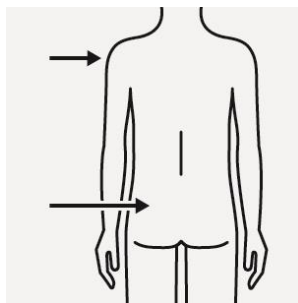
Снимите прозрачный футляр с иглы

Потяните предохранитель иглы в обратном от шприца направлении, как показано на рисунке. Придерживая шприц за белый воротничок, снимите прозрачный футляр с иглы. НЕ СГИБАЙТЕ футляр, т.к. при этом соединение люэровского наконечника может быть нарушено.



Удалите пузырьки воздуха

Слегка постучите пальцем по шприцу, чтобы находящиеся в нем пузырьки воздуха поднялись вверх. Слегка продвигая поршень вверх, удалите из шприца и иглы пузырьки воздуха, держа шприц так, чтобы игла была направлена вертикально вверх.



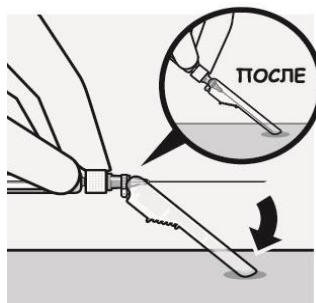
Введите препарат

Незамедлительно введите все содержимое шприца внутримышечно в ягодичную или дельтовидную мышцу пациента.

Инъекция в ягодичную мышцу должна быть сделана в верхний наружный квадрант

ягодичной области.

Суспензию нельзя вводить внутривенно.



Уберите иглу в защитное устройство

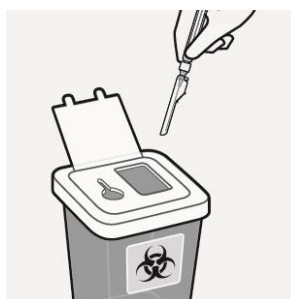
Одной рукой расположите защитное устройство на плоской поверхности под углом в 45 градусов. Быстрым движением надавите вниз, пока игла не войдет в устройство защиты.

Предостережение:

Не используйте обе руки.

Не разбирайте устройство защиты иглы.

Не пытайтесь выпрямить иглу и не касайтесь устройства защиты иглы, если игла погнулась или повреждена.



Утилизируйте иглу должным образом

Перед тем, как выбросить иглу, убедитесь в том, что игла плотно закреплена в устройстве защиты иглы.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Также утилизируйте неиспользованную иглу, представленную в комплекте.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Беларусь

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

Казахстан, 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рисполепт Конста доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>