

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

Рisperидон Канон, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Рisperидон Канон, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Рisperидон Канон, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рisperидон

Рisperидон Канон, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 1 мг рisperидона

Рisperидон Канон, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 2 мг рisperидона

Рisperидон Канон, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 4 мг рisperидона

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Рisperидон Канон показан к применению:

– у взрослых и детей в возрасте от 5 лет: краткосрочное (до 6 недель) симптоматическое лечение непрекращающейся агрессии в структуре расстройства поведения с умственной отсталостью, диагностированной в соответствии с 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.

– у взрослых и детей в возрасте от 10 лет: лечение маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, средней и тяжелой степени.

– у взрослых и детей в возрасте от 13 лет: лечение шизофрении.

– у взрослых в возрасте от 18 лет: краткосрочное (до 6 недель) лечение непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени, не поддающейся нефармакологическим методам коррекции, и когда есть риск причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Шизофрения

Начальная доза Рисперидон Канон - 2 мг в сутки может назначаться 1 или 2 раза в сутки. На 2-ой день доза может быть увеличена 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 низкая 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, средней и тяжелой степени

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

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

Непрекращающаяся агрессия у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера

Рекомендуется начальная доза составляет 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 2 раза в день. Однако некоторым пациентам показан прием по 1 мг 2 раза в сутки.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Шизофрения

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

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Начальная и поддерживающая доза в соответствии с показаниями должна быть уменьшена в 2 раза, увеличение дозы у пациентов с заболеваниями почек должно проводиться медленнее.

Рisperидон Канон следует назначать с осторожностью у данной категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с заболеваниями печени наблюдается повышенная концентрация свободной фракции рisperидона в плазме крови.

Начальная и поддерживающая доза в соответствии с показаниями должна быть уменьшена в 2 раза, увеличение дозы у пациентов с заболеваниями печени должно проводиться медленнее.

Рisperидон Канон следует назначать с осторожностью у данной категории пациентов.

Дети

Шизофрения

Применение у детей младше 13 лет не рекомендуется ввиду отсутствия данных.

Показан детям от 13 лет.

Рекомендуется начальная доза - 0,5 мг на прием 1 раз в сутки утром или вечером. При необходимости дозировку можно увеличить не менее чем через 24 часа на 0,5–1 мг в сутки до рекомендуемой дозы 3 мг в сутки при хорошей переносимости. Несмотря на эффективность, продемонстрированную при лечении шизофрении у подростков дозами 1–6 мг в сутки, не наблюдалось дополнительной эффективности при дозах выше 3 мг в сутки, а более высокие дозы вызывали больше 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.

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

Применение у детей младше 10 лет не рекомендуется ввиду отсутствия данных.

Показан детям от 10 лет.

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

Необходимо регулярно оценивать и подтверждать целесообразность продолжения приема рisperидона.

Непрекращающаяся агрессия в структуре расстройства поведения

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

Показан детям от 5 лет

Пациенты с массой тела 50 кг и более - рекомендованная начальная доза препарата - 0,5 мг 1 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 дозой 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 1 раз в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена на 0,25 мг 1 раз в сутки не менее чем через 24 часа. Для большинства пациентов оптимальной дозой является доза 0,5 мг 1 раз в сутки. Однако для некоторых пациентов предпочтительней прием по 0,25 мг 1 раз 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 Канон должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

Способ применения

Внутрь.

Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

При необходимости применения доз менее 1,0 мг рекомендуется применять рисперидон в форме раствора для приема внутрь.

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

Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами.

В начале применения препарата Рисперидон Канон рекомендуется постепенно отменять предшествующую терапию, если это клинически оправдано. В случае предыдущей терапии депо-формами антипсихотических препаратов терапию препаратом Рисперидон Канон рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии антипаркинсоническими препаратами.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рисперидону или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Период грудного вскармливания.

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 венных сосудов;
- болезнь диффузных телец Леви;
- пациенты пожилого возраста с цереброваскулярной деменцией;
- беременность.

Особые указания

Применение у пожилых пациентов с деменцией

Повышенная смертность у пожилых пациентов с деменцией

У пожилых пациентов 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 4,0 % 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 пожилые пациенты 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 пожилых пациентов 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. 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 пожилых пациентов с деменцией.

У пожилых пациентов с деменцией наблюдалось увеличение количества 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.

Цереброваскулярные нежелательные явления

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 пожилых пациентов с деменцией (возраст более 65 лет) демонстрируют, что 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 Канон 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 Канон у пожилых пациентов 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 Канон 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 Канон 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. Рекомендуется оценить возможность снижения дозы в случае возникновения гипотензии.

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

Случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза были описаны при применении антипсихотических средств, в том числе при применении препарата рисперидона.

Агранулоцитоз отмечался очень редко ($< 1/10000$ пациентов) в ходе пострегистрационного наблюдения. Пациенты с клинически значимым снижением количества лейкоцитов или лекарственно-индуцированной лейкопенией/нейтропенией в анамнезе должны находиться под наблюдением в первые несколько месяцев после начала терапии, а при появлении первых признаков клинически значимого снижения количества лейкоцитов, при отсутствии других причинных факторов, лечение необходимо прекратить.

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

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные симптомы

Терапия антагонистами дофаминовых рецепторов может вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. В связи с тем, что потенциал стимуляции экстрапирамидных расстройств у рисперидона ниже, чем у классических нейролептиков, риск развития поздней дискинезии при его применении должен быть ниже, чем при применении классических нейролептиков. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая рисперидон.

Экстрапирамидные симптомы и психостимуляторы

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

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

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

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Применение антипсихотических препаратов, включая рисперидон, у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, так как у обеих групп пациентов повышен риск развития ЗНС и увеличена чувствительность к антипсихотическим препаратам (включая притупление болевой чувствительности, спутанность сознания, постуральную нестабильность с частыми падениями и экстрапирамидные симптомы). При приеме рисперидона возможно ухудшение течения болезни Паркинсона.

Гипергликемия и сахарный диабет

Описаны случаи развития гипергликемии, сахарного диабета и обострение уже имеющегося сахарного диабета. Оценка взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и отклонениями в показателях концентраций глюкозы затруднена из-за возможности повышения фонового риска развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией, а также из-за повышения частоты встречаемости сахарного диабета в популяции в целом. С учетом дополнительных влияющих факторов взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и нежелательных явлений, относящихся к гипергликемии, до конца не ясна. В некоторых случаях отмечено предшествующее терапии увеличение массы тела, которое можно расценивать как предрасполагающий фактор. В очень редких случаях наблюдали развитие кетоацидоза и редко - диабетической комы. Как при приеме любых антипсихотических средств пациенты должны находиться под наблюдением врача, следует контролировать симптомы гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Увеличение массы тела

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

Гиперпролактинемия

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

Удлинение интервала QT

В очень редких случаях отмечено удлинение интервала QT в постмаркетинговом периоде. Как и при применении других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при применении рисперидона у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипомagneмия), так как это может повысить риск аритмогенного действия или при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Судороги

Рисперидон следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или при состояниях, сопровождающихся снижением порога судорожной активности.

Интраоперационный синдром «дряблой» радужки (ИСДР)

ИСДР отмечался во время операции по поводу катаракты у пациентов, получавших препараты, обладающие антагонизмом к альфа₁-адренорецепторам, включая рисперидон. ИСДР может повышать риск осложнений со стороны органа зрения во время и после проведения хирургического вмешательства. Необходимо заблаговременно проинформировать хирурга-офтальмолога о применении препаратов, обладающих

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

Приапизм

Так как рисперидон обладает альфа-адреноблокирующим эффектом, при его применении возможно развитие приапизма.

Нарушение регуляции температуры тела

При применении антипсихотических препаратов описывается такой нежелательный эффект, как нарушение терморегуляции. Необходимо соблюдать осторожность при применении рисперидона у пациентов, которые могут подвергаться действию факторов, вызывающих повышение температуры тела, таких как интенсивная физическая нагрузка, дегидратация, высокая температура окружающей среды, одновременное применение с препаратами, обладающими антихолинергической активностью.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических препаратов описаны случаи венозной тромбоэмболии. Необходимо выявлять все возможные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений до начала и во время терапии рисперидоном, также должны быть предприняты профилактические меры.

Дети

Перед назначением препарата Рисперидон Канон 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 снизить влияние седации на внимание подростков и детей.

Применение рисперидона было связано с увеличением средних показателей массы тела и индекса массы тела. Изменения роста в ходе долговременных исследований находились в рамках ожидаемых возрастных норм. Влияние длительного приема рисперидона на половое развитие и рост полностью не изучено.

В связи с возможным влиянием продолжительной гиперпролактинемии на рост и половое развитие у детей и подростков должна проводиться регулярная клиническая оценка гормонального статуса, в том числе измерение роста, массы тела, наблюдение за половым развитием, менструальным циклом и другими возможными пролактин-зависимыми эффектами.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой препарата

Препараты, увеличивающие интервал QT

Как и в случае с прочими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при совместном назначении рисперидона с препаратами, увеличивающими интервал QT, например, с антиаритмическими средствами (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол и др.), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин и др.), тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин и др.), некоторыми антигистаминными препаратами, прочими антипсихотическими средствами, некоторыми противомаларийными препаратами (хинин, мефлохин и др.), препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомagneмия), брадикардию или ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.

Препараты центрального действия и алкоголь

Рисперидон следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами и веществами центрального действия, особенно с алкоголем, опиатами, антигистаминными препаратами и бензодиазепинами из-за повышенного риска седации.

Леводopa и агонисты дофаминовых рецепторов

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

Психостимуляторы

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

Гипотензивные препараты

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

Палиперидон

Не рекомендуется одновременно применять рисперидон и палиперидон, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Совместное применение комбинации рисперидона и палиперидона может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции.

Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой препарата

Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона.

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

Активные ингибиторы изофермента CYP2D6

При одновременном применении рисперидона и мощных ингибиторов изофермента CYP2D6 может повышаться плазменная концентрация рисперидона и в меньшей степени активной антипсихотической фракции. Более высокие дозы мощного ингибитора изофермента CYP2D6 могут повышать концентрацию активной антипсихотической

фракции рисперидона (например, пароксетин, (см. ниже)). Ожидается, что другие ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как хинидин, могут оказывать подобное влияние на концентрацию рисперидона в плазме. 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 мощным индуктором 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, следует скорректировать дозу рисперидона. Действие индукторов изофермента CYP3A4 проявляется с течением времени, поэтому может потребоваться до 2-х недель до достижения максимального эффекта после начала приема. Соответственно, при отмене индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться до 2-х 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 крови. 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 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/сут увеличивает концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме примерно на 70 % при применении рисперидона в дозе от 2 до 8 мг/сут.
- Кетоконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сут увеличивает концентрацию рисперидона в плазме и снижает концентрацию 9-гидроксирисперидона в плазме.

Нейролептики

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

Противовирусные препараты

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

Бета-адреноблокаторы

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

Блокаторы кальциевых каналов

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

Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта

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

Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты

- Флуоксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, повышает концентрацию рисперидона в плазме, 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/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 изофермента CYP2D6, а флувоксамин -

слабым ингибитором изофермента CYP3A4. В дозах до 100 мг/сут сертралин и флувоксамин не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. Однако применение сертралина или флувоксамина в дозах выше 100 мг/сут может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.

Влияние рисперидона на фармакокинетику других препаратов

Противоэпилептические препараты

- Рисперидон не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику вальпроевой кислоты или топирамата.

Нейролептики

- Арипипразол, субстрат изоферментов CYP2D6 и CYP3A4: рисперидон не оказывает влияния на фармакокинетику арипипразола и его активного метаболита, дегидроарипипразола.

Сердечные гликозиды

- Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

Препараты лития

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

Одновременное применение с фуросемидом

См. информацию о повышенной смертности у пожилых пациентов с деменцией, одновременно принимающих фуросемид, в разделе 4.4.

Дети

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

4.6. 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, рисперидоном) 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 новорожденные, матери которых принимали рисперидон во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением.

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

Лактация

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

Фертильность

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Паркинсонизм и акатизия являются дозозависимыми нежелательными явлениями.

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: 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 частоту 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, онихомикоз, флегмона, местная инфекция, вирусные инфекции, акародерматит;

редко – инфекция.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – нейтропения, снижение количества лейкоцитов, тромбоцитопения, анемия, снижение гематокрита, повышение количества эозинофилов;

редко – агранулоцитоз³.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – гиперчувствительность;

редко – анафилактическая реакция³.

Эндокринные нарушения:

часто – гиперпролактинемия¹;

редко – нарушение выработки антидиуретического гормона, глюкозурия.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – повышение массы тела, повышение аппетита, снижение аппетита;

нечасто – сахарный диабет², гипергликемия, полидипсия, снижение массы тела, анорексия, повышение уровня холестерина в плазме крови; редко – водная интоксикация³, гипогликемия, гиперинсулинемия³, повышение уровня триглицеридов в плазме крови;

очень редко – диабетический кетоацидоз.

Психические нарушения:

очень часто – бессонница⁴; часто – нарушения сна, возбуждение, депрессия, тревога;

нечасто – мании, спутанность сознания, снижение либидо, нервозность, ночные кошмары;

редко – кататония, сомнамбулизм, уплощение аффекта, аноргазмия;

очень редко – расстройство пищевого поведения (связанное со сном).

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – седация, сонливость, паркинсонизм⁴, головная боль; часто – акатизия⁴, дистония⁴, головокружение, дискинезия⁴, тремор; нечасто – поздняя дискинезия, ишемия головного мозга, отсутствие ответа на стимуляцию, потеря сознания, сниженный уровень сознания, судороги⁴, обморок, психомоторная гиперактивность, нарушение равновесия, нарушение координации, постуральное головокружение, нарушение внимания, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия;

редко – ЗНС, цереброваскулярные нарушения, диабетическая кома, тремор головы.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – нечеткое зрение, конъюнктивит;

нечасто – светобоязнь, сухость глаз, усиленное слезотечение, гиперемия глаза;

редко – глаукома, произвольные вращения глазных яблок, нарушение движений глаза, образование корок на краю века, ИСДР³.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

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

Нарушения со стороны сердца:

часто – тахикардия;

нечасто – фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, нарушение проведения, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), брадикардия, отклонения электрокардиографических показателей, ощущение сердцебиения;

редко – синусовая аритмия.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – артериальная гипертензия;

нечасто – артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы;

редко – эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен.

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

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

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

редко – синдром апноэ во сне, гипервентиляция.

Желудочно-кишечные нарушения:

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

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

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

очень редко – илеус.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

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

редко – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожная сыпь, эритема;

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

редко – токсикодермия, перхоть;

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

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

нечасто – повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, вынужденное положение тела, тугоподвижность сустава, отек сустава, мышечная слабость, боль в шее;

редко – рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – энурез;

нечасто – поллакиурия, задержка мочевыделения, дизурия.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:

редко – синдром «отмены» у новорожденных³.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, аменорея, нарушение менструального цикла⁴, гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, болезненность молочной железы, дискомфортные ощущения в молочной железе, выделения из влагалища;

редко – приапизм³, задержка менструального цикла, неспособность эякуляции, нагрубание молочных желез, увеличение груди, выделения из молочной железы.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – отек⁴, лихорадка, астения, утомляемость, боль;

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

редко – гипотермия, похолодание конечностей, снижение температуры тела, синдром «отмены», уплотнение органов и тканей³.

(¹) Гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, нарушениям менструального цикла, аменорее, ановуляции, нарушению фертильности, снижению либидо, эректильной дисфункции и галакторее.

(²) В ходе плацебо-контролируемых исследований сахарный диабет был зарегистрирован у 0,18 % участников, получавших рisperидон, по сравнению с частотой 0,11 % в группе плацебо. Общая частота во всех клинических исследованиях составила 0,43 % у всех пациентов, получавших рisperидон.

(³) Не наблюдалось в клинических исследованиях рisperидона, но наблюдалось в ходе пострегистрационного применения рisperидона.

(⁴) Экстрапирамидные нарушения могут быть следующими: паркинсонизм (гиперсекреция слюны, ригидность скелетных мышц, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу «шестеренки», брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, мышечное напряжение, акинезия, ригидность затылочных мышц, ригидность мышц, паркинсоническая походка и нарушение глабеллярного рефлекса, паркинсонический тремор в покое), акатизия (акатизия, беспокойство, гиперкинезия и синдром «беспокойных ног»), тремор, дискинезия (дискинезия, мышечная судорога, хореоатетоз, атетоз и миоклонусы), дистония. К дистонии относятся дистония, мышечная гипертония, кривошея, непроизвольные сокращения мышц, мышечная контрактура, блефароспазм, движения глазных яблок, паралич языка, спазм лицевых мышц, ларингоспазм, миотония, опистотонус, спазм ротоглотки, изгиб туловища в сторону большего сокращения мышц, спазм мышц языка и тризм. Следует отметить, что в перечень включен более широкий спектр симптомов, которые необязательно имеют экстрапирамидное происхождение. К бессоннице относятся инициальная инсомния, интрасомническое расстройство. К судорогам относятся большие судорожные припадки. К нарушениям менструального цикла относятся нерегулярные менструации, олигоменорея. К отекам относятся анасарка, периферические отеки и мягкий отек.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные эффекты, отмеченные при применении палиперидона

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

Нарушения со стороны сердца

Синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Класс - эффекты

Как и при применении других антипсихотических препаратов, были отмечены очень редкие случаи удлинения интервала QT в пострегистрационном периоде наблюдения.

Другие класс-эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые при применении антипсихотических препаратов, удлиняющих интервал QT: желудочковые аритмии, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, внезапная смерть, остановка сердца и полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт».

Венозная тромбоэмболия

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

Увеличение массы тела

В ряде плацебо-контролируемых исследований длительностью от 6 до 8 недель проводилось сопоставление долей пациентов с шизофренией, получавших рисперидон или плацебо, у которых наблюдалось увеличение массы тела на 7 % и более, при этом было выявлено статистически значимое увеличение частоты случаев избыточного набора веса в группе пациентов, получавших рисперидон (18 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (9 %). В ряде плацебо-контролируемых исследований длительностью 3 недели, проведенных у взрослых пациентов с острым маниакальным состоянием, частота случаев увеличения массы тела на 7 % и более при оценке в конечной точке была сопоставимой в группах, получавших рисперидон (2,5 %) и плацебо (2,4 %), и немного более высокой в группе, получавшей активный препарат контроля (3,5 %).

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

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста с деменцией

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

Дети

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (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 расстройства, в редких случаях удлинение интервала QT и судороги. При передозировке у пациентов, одновременно принимающих рисперидон и пароксетин, описано развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

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

Лечение

Следует обеспечить проходимость дыхательных путей для адекватной оксигенации и вентиляции. Промывание желудка (после интубации, если больной без сознания) и прием активированного угля вместе со слабительным следует проводить только в том случае, если препарат был принят не более 1 часа назад. Для своевременного диагностирования возможного нарушения ритма сердца необходимо как можно быстрее начать мониторинг ЭКГ.

Специфического антидота не существует, должна проводиться соответствующая симптоматическая терапия. При снижении артериального давления и сосудистом коллапсе рекомендовано внутривенное введение инфузионных растворов и (или) симпатомиметических препаратов. В случае развития тяжелых экстрапирамидных симптомов – антихолинергические средства. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг ЭКГ проводят до полного исчезновения симптомов интоксикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AX08.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Рisperидон - это селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5-HT₂ и дофаминергическим D₂-рецепторам. Рисперидон связывается также с альфа₁-адренергическими рецепторами и, несколько слабее, с H₁-гистаминергическими и альфа₂-адренергическими рецепторами. Рисперидон

не обладает тропностью к холинергическим рецепторам. Рисперидон уменьшает продуктивную симптоматику шизофрении, вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики. Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину, вероятно, уменьшает склонность к экстрапирамидным побочным действиям и расширяет терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Рисперидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1–2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и альфа1-кислым гликопротеином. Рисперидон на 90 % связывается белками плазмы, 9-гидроксирисперидон - на 77 %.

Биотрансформация

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

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

Элиминация

Через неделю после начала приема рисперидона 70 % дозы выводится почками (при этом выведение рисперидона и 9-гидроксирисперидона почками составляет 35–45 % от принятой дозы, оставшаяся часть – неактивные метаболиты) и 14 % – через кишечник.

После приема внутрь у пациентов с психозами период полувыведения ($T_{1/2}$) рисперидона составляет около 3-х часов, $T_{1/2}$ 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции – 24 часа.

Линейность (нелинейность)

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

Пациенты пожилого возраста

После однократного приема рисперидона у пожилых пациентов концентрации активной антипсихотической фракции в плазме крови были в среднем на 43 % больше, период полувыведения длился на 38 % дольше, а клиренс уменьшался на 30 %.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Пол, расовая принадлежность, курение

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Кальция гидрофосфата дигидрат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Повидон К-30

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Пленочная оболочка таблетки:

Опадрай II 85F48105 белый, в том числе:

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Поливиниловый спирт

Тальк

Титана диоксид

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 во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 20 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 3 контурных ячейковых упаковки по 20 таблеток, или по 1 контурной ячейковой упаковке по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению 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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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