Инструкция
по медицинскому применению препарата
ИНВЕГА® (INVEGA®)

Регистрационный номер –

Торговое название препарата – ИНВЕГА®

Международное непатентованное название – палиперидон

Лекарственная форма – таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой.

Состав

В 1 таблетке пролонгированного действия 3 мг содержится:

Активное вещество:

Палиперидон - 3 мг.

Вспомогательные вещества:

Макрогол 200К, макрогол 7000К, натрия хлорид, повидон (К29-32), гиэтиллоза, стеариновая кислота, бутилгидрокситолуол, железа оксид красный, железа оксид желтый, макрогол 3350, целлюлозы ацетат (398-10), краситель белый (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин); карнаубский воск.

В 1 таблетке пролонгированного действия 6 мг содержится:

Активное вещество:

Палиперидон - 6 мг.

Вспомогательные вещества:

Макрогол 200К, макрогол 7000К, натрия хлорид, повидон (К29-32), гиэтиллоза, стеариновая кислота, бутилгидрокситолуол, железа оксид красный, макрогол 3350, целлюлозы ацетат (398-10), краситель бежевый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид желтый; железа оксид красный); карнаубский воск.

В 1 таблетке пролонгированного действия 9 мг содержится:

Активное вещество:

Палиперидон - 9 мг.

Вспомогательные вещества:

Макрогол 200К, макрогол 7000К, натрия хлорид, повидон (К29-32), гиэтиллоза, стеариновая кислота, бутилгидрокситолуол, железа оксид черный, железа оксид красный, макрогол 3350 , целлюлозы ацетат (398-10), краситель розовый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид красный); карнаубский воск.

В 1 таблетке пролонгированного действия 12 мг содержится:

Активное вещество:

Палиперидон - 12 мг.

Вспомогательные вещества:

Макрогол 200К, макрогол 7000К, натрия хлорид, повидон (К29-32), гиэтиллоза, стеариновая кислота, бутилгидрокситолуол, железа оксид красный, железа оксид желтый, макрогол 3350 , целлюлозы ацетат (398-10), краситель тёмно-желтый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид желтый); карнаубский воск.

Надпись на таблетках всех дозировок произведена чернилами водорастворимыми черными (состав чернил: гипромеллоза, железа оксид черный, вода очищенная, изопропанол, пропиленгликоль).

Описание

Белые, светло-оранжевые (допускается слабый коричневатый оттенок), розовые (допускается сероватый оттенок) или темно-желтые (допускается сероватый оттенок) (соответственно дозировке – 3, 6, 9 или 12 мг) таблетки капсуловидной формы. Таблетки имеют надпись «PAL 3», «PAL 6», «PAL 9» или «PAL 12» (соответственно дозировке – 3, 6, 9 или 12 мг). Выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

Фармакотерапевтическая группа – антипсихотическое средство (нейролептик).

Код АТХ – N05AX

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Палиперидон – это центрально действующий антагонист дофаминовых D2-рецепторов, обладающий также высоким антагонизмом в отношении серотониновых 5-НТ2-рецепторов. Кроме того, палиперидон является антагонистом альфа1- и альфа2-адренергических рецепторов и Н1-гистаминовых рецепторов. Палиперидон не обладает аффинитетом к холинергическим, мускариновым, а также бета1- и бета2-адренергическим рецепторам. Фармакологическая активность (+) и (-)-энантиомеров палиперидона одинакова в качественном и количественном отношениях.

Антипсихотическое действие обусловлено блокадой D_2-дофаминергических рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические антипсихотики (нейролептики).

Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину может уменьшать склонность к экстрапирамидным побочным действиям и расширять терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и продуктивных симптомов шизофрении.

Палиперидон оказывает влияние на структуру сна: уменьшает латентный период до засыпания, уменьшает число пробуждений после засыпания, увеличивает общую продолжительность сна, увеличивает время сна и повышает индекс качества сна. Оказывает противорвотное действие, может вызывать увеличение концентрации пролактина в плазме крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики палиперидона после приема внутрь пропорциональны принятой дозе в рекомендуемом терапевтическом диапазоне (3 – 12 мг один раз в сутки).

Абсорбция

После приема одной дозы препарата уровни палиперидона в плазме стабильно возрастали, и максимальная концентрация (Cmax) достигалась спустя 24 ч. У большинства пациентов стационарные концентрации палиперидона достигались после 4-5 дней приема препарата один раз в сутки.

Особенности высвобождения лекарственной субстанции из Инвеги обеспечивали меньшие флюктуации максимальных и минимальных концентраций палиперидона, чем те, которые наблюдаются при использовании обычных лекарственных форм.

После приема таблеток палиперидона происходит взаимное превращение (+) и (-) энантиомеров, и соотношение AUC (+)/AUC (-) в стационарном состоянии составляет примерно 1,6. Абсолютная биодоступность палиперидона после перорального приема составляет 28 %.

После однократного приема 15 мг палиперидона в виде таблетки пролонгированного высвобождения вместе с жирной высококалорийной пищей C_{max} и AUC увеличились, в среднем, на 42-60 и 46-54 % соответственно относительно этих же показателей при приеме таблетки натощак. Таким образом, наличие или отсутствие в желудке пищи во время приема палиперидона может изменять концентрацию палиперидона в плазме.

Распределение

Палиперидон быстро распределяется в тканях и жидкостях организма. Кажущийся объем распределения - 487 л. Степень связывания с белками плазмы составляет 74 %. Палиперидон связывается преимущественно с альфа$_1$-кислым гликопротеином и альбумином.

Биотрансформация и элиминация

Через 1 нед. после приема одной стандартной таблетки, содержавшей 1 мг палиперидона, 59 % дозы выделилось с мочой в неизмененном виде; это свидетельствует о том, что палиперидон не подвергается интенсивному метаболизму в печени. Около 80 % препарата было обнаружено в моче и примерно 11 % - в кале. Известны четыре пути метаболизма палиперидона in vivo, ни один из которых не охватывает более 6,5 % дозы: деалкилирование, гидроксилирование, дегидрирование и расщепление бензизоксазола. Исследования in vitro показали, что изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 цитохрома P450 могут играть определенную роль в метаболизме палиперидона, однако доказательств того, что они играют значимую роль в метаболизме палиперидона in vivo, получить не удалось . Несмотря на то, что в общей популяции скорость метаболизма субстратов CYP2D6 сущест-

венно варьирует, популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий кажущегося клиренса палиперидона после приема препарата между быстрыми и медленными метаболизаторами субстратов CYP2D6. Исследования in vitro с использованием микросомальных препаратов гетерологичных систем показали, что изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5 не участвуют в метаболизме палиперидона.

Конечный период полувыведения палиперидона составляет около 23 ч.

Особые группы

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени нет необходимости снижать дозу палиперидона, поскольку последний не подвергается интенсивному метаболизму в печени. Исследование, в котором участвовали пациенты с умеренным нарушением функции печени (класс «В» по классификации Child-Pugh), показали, что у этих пациентов концентрации свободного палиперидона в плазме были сходны с таковыми у здоровых людей.

Пациенты с нарушениями функции почек

Дозу палиперидона необходимо снижать у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек. Экскрецию палиперидона изучали у пациентов с разной степенью нарушения функции почек. Было установлено, что элиминация палиперидона снижалась по мере уменьшения клиренса креатинина. Общий клиренс палиперидона был снижен на 32 % у пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 50 до <80 мл/мин), на 64 % у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 30 до <50 мл/мин) и на 71 % у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). Средний конечный период полувыведения палиперидона составил 24, 40 и 51 ч у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно; у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥80 мл/мин) этот показатель равнялся 23 ч.

Пожилые пациенты

Не рекомендуется изменять дозу палиперидона в зависимости от возраста пациента. Результаты фармакокинетического исследования, в котором участвовали

пожилые пациенты (возраст 65 лет и старше, n = 26) показали, что кажущийся клиренс палиперидона в стационарном состоянии после приема Инвеги в этой группе был на 20 % ниже, чем у взрослых пациентов(18–45 лет, n = 28). Вместе с тем, после внесения поправки на возрастное снижение клиренса креатинина, популяционный анализ не выявил влияния возраста больных шизофренией на фармакокинетику палиперидона.

Расовая принадлежность

Нет необходимости менять дозу палиперидона в зависимости от расовой принадлежности пациента. Популяционный анализ не выявил влияния расовой принадлежности на фармакокинетику палиперидона после приема препарата.

Пол

Рекомендуемые дозы палиперидона одинаковы для мужчин и женщин. Кажущийся клиренс палиперидона после приема препарата у женщин примерно на 19 % ниже, чем у мужчин. Эта разница обусловлено в основном различиями в безжировой компоненте массы тела и клиренсе креатинина между мужчинами и женщинами, поскольку популяционные исследования, после внесения поправки на безжировую компоненту массы тела и клиренс креатинина, не выявили клинически значимых различий в фармакокинетике палиперидона у мужчин и женщин, принимавших препарат.

Курение

Не рекомендуется изменять дозы палиперидона у курильщиков. Исследования in vitro с использованием печеночных ферментов человека показали, что палиперидон не является субстратом CYP1A2, и поэтому курение не должно влиять на фармакокинетику палиперидона. В согласии с результатами исследований in vitro, популяционные исследования не выявили различий в фармакокинетике палиперидона между курильщиками и некурящими людьми.

Показания к применению

Шизофрения, в том числе в фазе обострения. Профилактика обострений шизофрении.

Противопоказания

Противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к палиперидону, рисперидону, а также к любому вспомогательному ингредиенту препарата.

С осторожностью

Судорожные состояния в анамнезе и заболеваниях, снижающих порог судорожной готовности

Как и другие антипсихотики, палиперидон следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе судорожные припадки или другие заболевания, снижающие порог судорожной готовности.

Дисфагия и сужение просвета желудочно-кишечного тракта (*возможность обструкции)*

Таблетки Инвега® не деформируются и почти не меняют свою форму в желудочно-кишечном тракте, и поэтому их не следует назначать пациентам с сильным сужением просвета желудочно-кишечного тракта (патологическим или ятрогенным), а также пациентам, которые страдают дисфагией или которым трудно глотать таблетки. Имеются редкие сообщения о симптомах обструкции желудочно-кишечного тракта, связанных с приемом внутрь недеформируемых лекарственных форм с контролируемым высвобождением активной субстанции. Палиперидон тоже относится к таким лекарственным формам, и поэтому его можно назначать только тем пациентам, которые могут глотать таблетки целиком.

Пожилые пациентов с деменцией

Эффективность и безопасность палиперидона не оценивали у пожилых пациентов с деменцией.

Мета-анализ 17 плацебо-контролируемых исследований показал, что у пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные антипсихотические препараты, такие как рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, *наблюдался более*

высокий уровень смертности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Плацебо-контролируемые исследования, в которых участвовали пожилые пациенты с деменцией, продемонстрировали повышенную частоту цереброваскулярных нежелательных эффектов (инсульты и транзиторные ишемические атаки), в том числе со смертельным исходом, у пациентов, получавших некоторые атипичные антипсихотические препараты, включавшими рисперидон, арипипразол и оланзапин, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Врачи должны внимательно взвешивать возможные риски и потенциальную пользу при назначении антипсихотических препаратов, включая палиперидон, пациентам, страдающим болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви, поскольку у таких пациентов может быть увеличен риск развития злокачественного нейролептического синдрома или повышена чувствительность к антипсихотическим препаратам. Проявления этой повышенной чувствительности включают, помимо экстрапирамидных симптомов, спутанность сознания, притупленность реакций и постуральную гипотензию с частыми падениями.

Применение при беременности и лактации

В настоящее время нет данных о безопасности палиперидона для беременных женщин и внутриутробного развития плода. Препарат не следует назначать беременным женщинам кроме тех случаев, когда это совершенно необходимо с клинической точки зрения. Влияние палиперидона на родовую деятельность женщин не известно.

Применение антипсихотических препаратов во время последнего триместра беременности сопровождалось обратимыми экстрапирамидными симптомами у новорожденных.

Лактация

Палиперидон проникает в грудное молоко, в связи с этим препарат не следует назначать в период лактации.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для приема внутрь. Рекомендуемая доза составляет 6 мг один раз в сутки, утром, независимо от приема пищи. Постепенное повышение начальной дозы не требуется. У некоторых пациентов терапевтический эффект вызывают более низкие или более высокие дозы в пределах рекомендуемого диапазона 3 – 12 мг один раз в сутки. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать.

Пациенты с нарушениями функции печени

У таких пациентов не требуется снижения дозы.

Пациенты с нарушениями функции почек

Для пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 50, но <80 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 6 мг один раз в сутки. Для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг один раз в сутки. Изменять дозу при наличии показаний следует после повторной оценки состояния пациента.

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥80 мл/мин) рекомендуются те же дозы препарата, что и для взрослых пациентов с нормальной функцией почек. Вместе с тем, у пожилых пациентов функция почек может быть снижена, и в этом случае дозу препарата следует подбирать в соответствии с функцией почек у конкретного пациента (см. раздел «Пациенты с нарушениями функции почек»).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность палиперидона не изучалась у пациентов моложе 18 лет.

Особые группы пациентов

Не рекомендуется изменять дозу палиперидона в зависимости от пола, возраста и от того, курит пациент или нет.

Перевод пациентов на лечение другими антипсихотическими препаратами.

В настоящее время нет систематически собранных данных о переводе пациентов с лечения палиперидоном на лечение другими антипсихотическими препаратами. Фармакодинамика и фармакокинетика у разных антипсихотических препаратов не

одинакова, и поэтому врачи должны внимательно следить за состоянием пациентов при переводе их с одного антипсихотического препарата на другой.

Побочное действие

Самыми частыми нежелательными эффектами палиперидона в клинических исследованиях были головная боль, тахикардия, акатизия, синусовая тахикардия, экстрапирамидные симптомы, сонливость, головокружение, седация, тремор, артериальная гипертензия, дистония, ортостатическая гипотензия и сухость во рту.

К дозозависимым нежелательным эффектам относились увеличение массы тела, головная боль, гиперсаливация, рвота, дискинезия, акатизия, дистония, экстрапирамидные симптомы, артериальная гипертензия и паркинсонизм.

Ниже указаны нежелательные эффекты, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом: *очень частые* (≥%), *частые* (≥1 % и < 10 %), *нечастые* (≥0,1 % и <1 %), *редкие* (≥0,01 % и <0,1 %) и *очень редкие* (<0,01 %).

Со стороны иммунной системы: *нечастые* – анафилактическая реакция

Метаболические нарушения: *нечастые* – повышенный аппетит

Психиатрические расстройства: *нечастые* – «страшные» сновидения

Нарушения со стороны нервной системы: *очень частые* – головная боль; *частые* - акатизия, головокружение, дистония, экстрапирамидные симптомы, артериальная гипертензия, паркинсонизм, седативный эффект, сонливость, тремор; *нечастые* – постуральное головокружение, дискинезия, большой эпилептический припадок, обморок

Глазные нарушения: *нечастые* – непроизвольные вращения глазного яблока

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: *частые* – синусовая тахикардия, тахикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени, блокада ножек пучка Гиса, ортостатическая гипотензия; *нечастые* – брадикардия, сердцебиение, синусовая аритмия, гипотензия, ишемия.

Желудочно-кишечные нарушения: *частые* – боль в верхнем отделе живота, сухость во рту, гиперсаливация, рвота

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: *нечастые* – мышечная ригидность

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: *нечастые* – аменорея, галакторея, выделения из сосков, эректильная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла

Другие: *частые* – астенические расстройства; *нечастые* – периферические отеки, изменения на электрокардиограмме, увеличение массы тела.

Лабораторные тесты: повышение уровня сывороточного пролактина.

Передозировка

В целом, объективные и субъективные симптомы передозировки палиперидона представляют собой усиленные фармакологические эффекты этого лекарственного средства, т. е. сонливость и седацию, тахикардию и артериальную гипотензию, удлинение интервала QT и экстрапирамидные симптомы. При острой передозировке необходимо учитывать возможность токсического действия нескольких препаратов.

При оценке терапевтических потребностей пациента и эффективности купирования передозировки необходимо помнить о том, что Инвега® является препаратом с пролонгированным высвобождением лекарственной субстанции. Специфического антидота палиперидона не существует. Необходимо осуществлять общепринятые поддерживающие меры. Следует обеспечить и поддерживать хорошую проходимость дыхательных путей, а также адекватную оксигенацию и вентиляцию. Необходимо сразу же организовать мониторинг сердечно-сосудистой деятельности (ЭКГ-мониторинг с целью выявления возможных аритмий). Артериальную гипотензию и коллаптоидные состояния купируют внутривенным введением жидкости и/или симпатомиметиков. В определенных ситуациях показано промывание желудка (после интубации, если пациент находится в бессознательном состоянии), введение активированного угля и слабительных средств. При возникновении тяжелых экстрапирамидных симптомов необходимо вводить антихолинергические препараты. Наблюдение за состоянием пациента и мониторинг основных физиологических функций необходимо продолжать до полного устранения последствий передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние палиперидона на другие препараты

Палиперидон, скорее всего, не участвует в клинически значимых фармакокинетических взаимодействиях с препаратами, которые метаболизируются изоферментами системы цитохрома Р450. Исследования in vitro с использованием микросом печени человека показали, что палиперидон не вызывает существенного угнетения биопревращения препаратов, которые метаболизируются изоферментами цитохрома Р450, включая CYP1A4, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Поэтому нет оснований предполагать, что палиперидон будет ингибировать в клинически значимой степени клиренс препаратов, которые метаболизируются указанными ферментами. Кроме того, палиперидон, скорее всего, не индуцирует ферменты.

В терапевтических концентрациях палиперидон не ингибирует Р-гликопротеин, и поэтому не способен ингибировать в клинически значимой степени транспорт других препаратов Р-гликопротеином.

Учитывая тот факт, что палиперидон действует преимущественно на ЦНС, его необходимо с осторожностью использовать в комбинациях с другими препаратами центрального действия и с алкоголем. Палиперидон может нейтрализовать действие леводопы и других агонистов допамина.

Вследствие способности палиперидона вызывать ортостатическую гипотензию может возникать аддитивный эффект при использовании препарата одновременно с другими препаратами, вызывающими ортостатическую гипотензию.

Способность других препаратов влиять на палиперидон.

Палиперидон не является субстратом изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5. Это свидетельствует о низкой вероятности его взаимодействия с ингибиторами или индукторами указанных ферментов. Исследования in vitro выявили минимальное участие изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, вместе с тем, нет доказательств того, что эти изоферменты играют значимую роль в метаболизме палиперидона in vitro или in vivo.

Палиперидон, являющийся катионом при физиологических значениях pH, экскретируется преимущественно в неизменном виде почками; при этом около половины экскреции приходится на долю фильтрации и около половины – на долю активной секреции. Применение палиперидона одновременно с триметопримом,

который, как известно, ингибирует активный почечный транспорт катионных препаратов, не влияло на фармакокинетику палиперидона.

Одновременное использование палиперидона и рисперидона не было предметом научных исследований. Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, и поэтому при одновременном использовании палиперидона и рисперидона возможно повышение уровней палиперидона в крови.

Особые указания

Злокачественный нейролептический синдром

Известно, что антипсихотические препараты, включая палиперидон, могут вызывать злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который характеризуется гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции автономной 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 объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая палиперидон.

Поздняя дискинезия

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая палиперидон.

Гипергликемия

В клинических исследованиях палиперидона изредка наблюдались нежелательные эффекты, связанные с обменом глюкозы. Рекомендуется осуществлять соответствующий мониторинг у больных сахарным диабетом, а также у пациентов, имеющих факторы риска развития сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»).

Ортостатическая гипотензия

Палиперидон обладает активностью альфа-блокаторов, и поэтому может вызывать у некоторых пациентов ортостатическую гипотензию. Палиперидон необходимо с осторожностью применять у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечная недостаточность, инфаркт или ишемия миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы), цереброваскулярными заболеваниями, а также с состояниями, способствующими гипотензии (например, обезвоживание и гиповолемия).

Регуляция температуры тела

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

Противорвотный эффект

В доклинических исследованиях был выявлен противорвотный эффект палиперидона. Этот эффект, в случае его возникновения у людей, может маскировать объективные и субъективные симптомы передозировки некоторых препаратов, а также такие заболевания, как непроходимость кишечника, синдром Рейе и опухоли головного мозга.

Приапизм

Препараты, способные блокировать альфа-адренергические эффекты, могут вызывать приапизм. В клинических испытаниях палиперидона случаи приапизма не наблюдались, однако палиперидон обладает указанной фармакологической активностью, и поэтому при лечении нельзя полностью исключить риск возникновения приапизма.

Таблетки Инвега® производятся с использованием технологии осмотического высвобождения лекарственной субстанции, при которой осмотическое давление обеспечивает высвобождение палиперидона с контролируемой скоростью. Сис-

тема, внешне напоминающая капсуловидную таблетку, состоит из осмотически активного трехслойного ядра, окруженного промежуточной оболочкой и полупроницаемой мембраной. Трехслойное ядро состоит из двух лекарственных слоев, содержащих лекарственную субстанцию и вспомогательные вещества, а также из выталкивающего слоя, содержащего осмотически активные компоненты. На куполе лекарственных слоев имеются два выпускных отверстия, сделанные с помощью лазера. В желудочно-кишечном тракте цветная оболочка быстро растворяется и мембрана пропитывается водой. При проникании воды в ядро таблетки гидрофильные полимеры ядра таблетки впитывают воду и набухают, превращаясь в гель, содержащий палиперидон, который затем выталкивается через отверстия в таблетке. Оболочка таблетки, а также нерастворимые компоненты ядра таблетки, выводятся из организма со стулом. Пациенты не должны волноваться, если заметят в кале что-то похожее на таблетку.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами

Палиперидон может нарушать деятельность, требующую быстрой психической реакции, поэтому пациентам следует воздерживаться от вождения автомобиля и работы с механизмами до тех пор, пока не будет установлена их индивидуальная чувствительность к палиперидону.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 3, 6, 9 и 12 мг.

По 7 таблеток покрытых оболочкой в блистере из алюминия и поливинилхлорида, ламинированного полихлоротрифторэтиленом. По 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

По 30 таблеток покрытых оболочкой во флаконах из полиэтилена высокой плотности, с крышкой, защищающей от случайного открывания детьми. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

На картонных пачках дополнительно предусмотрен контроль первого вскрытия в виде наклеек (по одной с 2-х сторон картонной пачки).

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 до 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Владелец регистрационного удостоверения - Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия, Беерсе, Турнхоутсевег, 30, В-2340

Производство готовой лекарственной формы - АЛЬЗА Корпорейшн, США; 700 Эубанкс Драйв, Вакавилле, СА 95688, США

Выпускающий контроль и упаковка - Янссен-Силаг С.п.А., Италия, Колоньо Монзесе Милан, ул. М. Буонаротти, 23

Претензии по качеству направлять по адресу:

Представительство компании «Янссен Фармацевтика Н.В.» в России:

Москва, 121614, ул. Крылатская, д.17, к 3.

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Директор ИДКЭЛС ФГУ НЦ ЭСМП А.Н. Васильев

Представитель фирмы,
менеджер по регистрации Р.С. Кучумов

Инструкция
по медицинскому применению препарата
ИНВЕГА® (INVEGA®)

Регистрационный номер –

Торговое название препарата – ИНВЕГА®

Международное непатентованное название – палиперидон

Лекарственная форма – таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой.

Состав

В 1 таблетке пролонгированного действия 3 мг содержится:

Активное вещество:

Палиперидон - 3 мг.

Вспомогательные вещества:

Макрогол 200К, макрогол 7000К, натрия хлорид, повидон (К29-32), гиэтиллоза, стеариновая кислота, бутилгидрокситолуол, железа оксид красный, железа оксид желтый, макрогол 3350, целлюлозы ацетат (398-10), краситель белый (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин); карнаубский воск.

В 1 таблетке пролонгированного действия 6 мг содержится:

Активное вещество:

Палиперидон - 6 мг.

Вспомогательные вещества:

Макрогол 200К, макрогол 7000К, натрия хлорид, повидон (К29-32), гиэтиллоза, стеариновая кислота, бутилгидрокситолуол, железа оксид красный, макрогол 3350, целлюлозы ацетат (398-10), краситель бежевый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид желтый; железа оксид красный); карнаубский воск.

В 1 таблетке пролонгированного действия 9 мг содержится:

Активное вещество:

Палиперидон - 9 мг.

Вспомогательные вещества:

Макрогол 200К, макрогол 7000К, натрия хлорид, повидон (К29-32), гиэтиллоза, стеариновая кислота, бутилгидрокситолуол, железа оксид черный, железа оксид красный, макрогол 3350 , целлюлозы ацетат (398-10), краситель розовый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид красный); карнаубский воск.

В 1 таблетке пролонгированного действия 12 мг содержится:

Активное вещество:

Палиперидон - 12 мг.

Вспомогательные вещества:

Макрогол 200К, макрогол 7000К, натрия хлорид, повидон (К29-32), гиэтиллоза, стеариновая кислота, бутилгидрокситолуол, железа оксид красный, железа оксид желтый, макрогол 3350 , целлюлозы ацетат (398-10), краситель тёмно-желтый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид желтый); карнаубский воск.

Надпись на таблетках всех дозировок произведена чернилами водорастворимыми черными (состав чернил: гипромеллоза, железа оксид черный, вода очищенная, изопропанол, пропиленгликоль).

Описание

Белые, светло-оранжевые (допускается слабый коричневатый оттенок), розовые (допускается сероватый оттенок) или темно-желтые (допускается сероватый оттенок) (соответственно дозировке – 3, 6, 9 или 12 мг) таблетки капсуловидной формы. Таблетки имеют надпись «PAL 3», «PAL 6», «PAL 9» или «PAL 12» (соответственно дозировке – 3, 6, 9 или 12 мг). Выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

Фармакотерапевтическая группа – антипсихотическое средство (нейролептик).

Код АТХ – N05AX

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Палиперидон – это центрально действующий антагонист дофаминовых D2-рецепторов, обладающий также высоким антагонизмом в отношении серотониновых 5-НТ2-рецепторов. Кроме того, палиперидон является антагонистом альфа1- и альфа2-адренергических рецепторов и Н1-гистаминовых рецепторов. Палиперидон не обладает аффинитетом к холинергическим, мускариновым, а также бета1- и бета2-адренергическим рецепторам. Фармакологическая активность (+) и (-)-энантиомеров палиперидона одинакова в качественном и количественном отношениях.

Антипсихотическое действие обусловлено блокадой D_2-дофаминергических рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические антипсихотики (нейролептики).

Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину может уменьшать склонность к экстрапирамидным побочным действиям и расширять терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и продуктивных симптомов шизофрении.

Палиперидон оказывает влияние на структуру сна: уменьшает латентный период до засыпания, уменьшает число пробуждений после засыпания, увеличивает общую продолжительность сна, увеличивает время сна и повышает индекс качества сна. Оказывает противорвотное действие, может вызывать увеличение концентрации пролактина в плазме крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики палиперидона после приема внутрь пропорциональны принятой дозе в рекомендуемом терапевтическом диапазоне (3 – 12 мг один раз в сутки).

Абсорбция

После приема одной дозы препарата уровни палиперидона в плазме стабильно возрастали, и максимальная концентрация (Cmax) достигалась спустя 24 ч. У большинства пациентов стационарные концентрации палиперидона достигались после 4-5 дней приема препарата один раз в сутки.

Особенности высвобождения лекарственной субстанции из Инвеги обеспечивали меньшие флюктуации максимальных и минимальных концентраций палиперидона, чем те, которые наблюдаются при использовании обычных лекарственных форм.

После приема таблеток палиперидона происходит взаимное превращение (+) и (-) энантиомеров, и соотношение AUC (+)/AUC (-) в стационарном состоянии составляет примерно 1,6. Абсолютная биодоступность палиперидона после перорального приема составляет 28 %.

После однократного приема 15 мг палиперидона в виде таблетки пролонгированного высвобождения вместе с жирной высококалорийной пищей C_{max} и AUC увеличились, в среднем, на 42-60 и 46-54 % соответственно относительно этих же показателей при приеме таблетки натощак. Таким образом, наличие или отсутствие в желудке пищи во время приема палиперидона может изменять концентрацию палиперидона в плазме.

Распределение

Палиперидон быстро распределяется в тканях и жидкостях организма. Кажущийся объем распределения - 487 л. Степень связывания с белками плазмы составляет 74 %. Палиперидон связывается преимущественно с альфа$_1$-кислым гликопротеином и альбумином.

Биотрансформация и элиминация

Через 1 нед. после приема одной стандартной таблетки, содержавшей 1 мг палиперидона, 59 % дозы выделилось с мочой в неизмененном виде; это свидетельствует о том, что палиперидон не подвергается интенсивному метаболизму в печени. Около 80 % препарата было обнаружено в моче и примерно 11 % - в кале. Известны четыре пути метаболизма палиперидона in vivo, ни один из которых не охватывает более 6,5 % дозы: деалкилирование, гидроксилирование, дегидрирование и расщепление бензизоксазола. Исследования in vitro показали, что изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 цитохрома P450 могут играть определенную роль в метаболизме палиперидона, однако доказательств того, что они играют значимую роль в метаболизме палиперидона in vivo, получить не удалось . Несмотря на то, что в общей популяции скорость метаболизма субстратов CYP2D6 сущест-

венно варьирует, популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий кажущегося клиренса палиперидона после приема препарата между быстрыми и медленными метаболизаторами субстратов CYP2D6. Исследования in vitro с использованием микросомальных препаратов гетерологичных систем показали, что изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5 не участвуют в метаболизме палиперидона.

Конечный период полувыведения палиперидона составляет около 23 ч.

Особые группы

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени нет необходимости снижать дозу палиперидона, поскольку последний не подвергается интенсивному метаболизму в печени. Исследование, в котором участвовали пациенты с умеренным нарушением функции печени (класс «В» по классификации Child-Pugh), показали, что у этих пациентов концентрации свободного палиперидона в плазме были сходны с таковыми у здоровых людей.

Пациенты с нарушениями функции почек

Дозу палиперидона необходимо снижать у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек. Экскрецию палиперидона изучали у пациентов с разной степенью нарушения функции почек. Было установлено, что элиминация палиперидона снижалась по мере уменьшения клиренса креатинина. Общий клиренс палиперидона был снижен на 32 % у пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 50 до <80 мл/мин), на 64 % у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 30 до <50 мл/мин) и на 71 % у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). Средний конечный период полувыведения палиперидона составил 24, 40 и 51 ч у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно; у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥80 мл/мин) этот показатель равнялся 23 ч.

Пожилые пациенты

Не рекомендуется изменять дозу палиперидона в зависимости от возраста пациента. Результаты фармакокинетического исследования, в котором участвовали

пожилые пациенты (возраст 65 лет и старше, n = 26) показали, что кажущийся клиренс палиперидона в стационарном состоянии после приема Инвеги в этой группе был на 20 % ниже, чем у взрослых пациентов(18–45 лет, n = 28). Вместе с тем, после внесения поправки на возрастное снижение клиренса креатинина, популяционный анализ не выявил влияния возраста больных шизофренией на фармакокинетику палиперидона.

Расовая принадлежность

Нет необходимости менять дозу палиперидона в зависимости от расовой принадлежности пациента. Популяционный анализ не выявил влияния расовой принадлежности на фармакокинетику палиперидона после приема препарата.

Пол

Рекомендуемые дозы палиперидона одинаковы для мужчин и женщин. Кажущийся клиренс палиперидона после приема препарата у женщин примерно на 19 % ниже, чем у мужчин. Эта разница обусловлено в основном различиями в безжировой компоненте массы тела и клиренсе креатинина между мужчинами и женщинами, поскольку популяционные исследования, после внесения поправки на безжировую компоненту массы тела и клиренс креатинина, не выявили клинически значимых различий в фармакокинетике палиперидона у мужчин и женщин, принимавших препарат.

Курение

Не рекомендуется изменять дозы палиперидона у курильщиков. Исследования in vitro с использованием печеночных ферментов человека показали, что палиперидон не является субстратом CYP1A2, и поэтому курение не должно влиять на фармакокинетику палиперидона. В согласии с результатами исследований in vitro, популяционные исследования не выявили различий в фармакокинетике палиперидона между курильщиками и некурящими людьми.

Показания к применению

Шизофрения, в том числе в фазе обострения. Профилактика обострений шизофрении.

Противопоказания

Противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к палиперидону, рисперидону, а также к любому вспомогательному ингредиенту препарата.

С осторожностью

Судорожные состояния в анамнезе и заболеваниях, снижающих порог судорожной готовности

Как и другие антипсихотики, палиперидон следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе судорожные припадки или другие заболевания, снижающие порог судорожной готовности.

Дисфагия и сужение просвета желудочно-кишечного тракта (в*озможность обструкции)*

Таблетки Инвега® не деформируются и почти не меняют свою форму в желудочно-кишечном тракте, и поэтому их не следует назначать пациентам с сильным сужением просвета желудочно-кишечного тракта (патологическим или ятрогенным), а также пациентам, которые страдают дисфагией или которым трудно глотать таблетки. Имеются редкие сообщения о симптомах обструкции желудочно-кишечного тракта, связанных с приемом внутрь недеформируемых лекарственных форм с контролируемым высвобождением активной субстанции. Палиперидон тоже относится к таким лекарственным формам, и поэтому его можно назначать только тем пациентам, которые могут глотать таблетки целиком.

Пожилые пациентов с деменцией

Эффективность и безопасность палиперидона не оценивали у пожилых пациентов с деменцией.

Мета-анализ 17 плацебо-контролируемых исследований показал, что у пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные антипсихотические препараты, такие как рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, *наблюдался более*

высокий уровень смертности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Плацебо-контролируемые исследования, в которых участвовали пожилые пациенты с деменцией, продемонстрировали повышенную частоту цереброваскулярных нежелательных эффектов (инсульты и транзиторные ишемические атаки), в том числе со смертельным исходом, у пациентов, получавших некоторые атипичные антипсихотические препараты, включавшими рисперидон, арипипразол и оланзапин, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Врачи должны внимательно взвешивать возможные риски и потенциальную пользу при назначении антипсихотических препаратов, включая палиперидон, пациентам, страдающим болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви, поскольку у таких пациентов может быть увеличен риск развития злокачественного нейролептического синдрома или повышена чувствительность к антипсихотическим препаратам. Проявления этой повышенной чувствительности включают, помимо экстрапирамидных симптомов, спутанность сознания, притупленность реакций и постуральную гипотензию с частыми падениями.

Применение при беременности и лактации

В настоящее время нет данных о безопасности палиперидона для беременных женщин и внутриутробного развития плода. Препарат не следует назначать беременным женщинам кроме тех случаев, когда это совершенно необходимо с клинической точки зрения. Влияние палиперидона на родовую деятельность женщин не известно.

Применение антипсихотических препаратов во время последнего триместра беременности сопровождалось обратимыми экстрапирамидными симптомами у новорожденных.

Лактация

Палиперидон проникает в грудное молоко, в связи с этим препарат не следует назначать в период лактации.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для приема внутрь. Рекомендуемая доза составляет 6 мг один раз в сутки, утром, независимо от приема пищи. Постепенное повышение начальной дозы не требуется. У некоторых пациентов терапевтический эффект вызывают более низкие или более высокие дозы в пределах рекомендуемого диапазона 3 – 12 мг один раз в сутки. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать.

Пациенты с нарушениями функции печени

У таких пациентов не требуется снижения дозы.

Пациенты с нарушениями функции почек

Для пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 50, но <80 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 6 мг один раз в сутки. Для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг один раз в сутки. Изменять дозу при наличии показаний следует после повторной оценки состояния пациента.

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥80 мл/мин) рекомендуются те же дозы препарата, что и для взрослых пациентов с нормальной функцией почек. Вместе с тем, у пожилых пациентов функция почек может быть снижена, и в этом случае дозу препарата следует подбирать в соответствии с функцией почек у конкретного пациента (см. раздел «Пациенты с нарушениями функции почек»).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность палиперидона не изучалась у пациентов моложе 18 лет.

Особые группы пациентов

Не рекомендуется изменять дозу палиперидона в зависимости от пола, возраста и от того, курит пациент или нет.

Перевод пациентов на лечение другими антипсихотическими препаратами.

В настоящее время нет систематически собранных данных о переводе пациентов с лечения палиперидоном на лечение другими антипсихотическими препаратами. Фармакодинамика и фармакокинетика у разных антипсихотических препаратов не

одинакова, и поэтому врачи должны внимательно следить за состоянием пациентов при переводе их с одного антипсихотического препарата на другой.

Побочное действие

Самыми частыми нежелательными эффектами палиперидона в клинических исследованиях были головная боль, тахикардия, акатизия, синусовая тахикардия, экстрапирамидные симптомы, сонливость, головокружение, седация, тремор, артериальная гипертензия, дистония, ортостатическая гипотензия и сухость во рту.

К дозозависимым нежелательным эффектам относились увеличение массы тела, головная боль, гиперсаливация, рвота, дискинезия, акатизия, дистония, экстрапирамидные симптомы, артериальная гипертензия и паркинсонизм.

Ниже указаны нежелательные эффекты, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом: *очень частые* (≥%), *частые* (≥1 % и < 10 %), *нечастые* (≥0,1 % и <1 %), *редкие* (≥0,01 % и <0,1 %) и *очень редкие* (<0,01 %).

Со стороны иммунной системы: *нечастые* – анафилактическая реакция

Метаболические нарушения: *нечастые* – повышенный аппетит

Психиатрические расстройства: *нечастые* – «страшные» сновидения

Нарушения со стороны нервной системы: *очень частые* – головная боль; *частые* - акатизия, головокружение, дистония, экстрапирамидные симптомы, артериальная гипертензия, паркинсонизм, седативный эффект, сонливость, тремор; *нечастые* – постуральное головокружение, дискинезия, большой эпилептический припадок, обморок

Глазные нарушения: *нечастые* – непроизвольные вращения глазного яблока

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: *частые* – синусовая тахикардия, тахикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени, блокада ножек пучка Гиса, ортостатическая гипотензия; *нечастые* – брадикардия, сердцебиение, синусовая аритмия, гипотензия, ишемия.

Желудочно-кишечные нарушения: *частые* – боль в верхнем отделе живота, сухость во рту, гиперсаливация, рвота

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: *нечастые* – мышечная ригидность

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: *нечастые* – аменорея, галакторея, выделения из сосков, эректильная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла

Другие: *частые* – астенические расстройства; *нечастые* – периферические отеки, изменения на электрокардиограмме, увеличение массы тела.

Лабораторные тесты: повышение уровня сывороточного пролактина.

Передозировка

В целом, объективные и субъективные симптомы передозировки палиперидона представляют собой усиленные фармакологические эффекты этого лекарственного средства, т. е. сонливость и седацию, тахикардию и артериальную гипотензию, удлинение интервала QT и экстрапирамидные симптомы. При острой передозировке необходимо учитывать возможность токсического действия нескольких препаратов.

При оценке терапевтических потребностей пациента и эффективности купирования передозировки необходимо помнить о том, что Инвега® является препаратом с пролонгированным высвобождением лекарственной субстанции. Специфического антидота палиперидона не существует. Необходимо осуществлять общепринятые поддерживающие меры. Следует обеспечить и поддерживать хорошую проходимость дыхательных путей, а также адекватную оксигенацию и вентиляцию. Необходимо сразу же организовать мониторинг сердечно-сосудистой деятельности (ЭКГ-мониторинг с целью выявления возможных аритмий). Артериальную гипотензию и коллаптоидные состояния купируют внутривенным введением жидкости и/или симпатомиметиков. В определенных ситуациях показано промывание желудка (после интубации, если пациент находится в бессознательном состоянии), введение активированного угля и слабительных средств. При возникновении тяжелых экстрапирамидных симптомов необходимо вводить антихолинергические препараты. Наблюдение за состоянием пациента и мониторинг основных физиологических функций необходимо продолжать до полного устранения последствий передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние палиперидона на другие препараты

Палиперидон, скорее всего, не участвует в клинически значимых фармакокинетических взаимодействиях с препаратами, которые метаболизируются изоферментами системы цитохрома Р450. Исследования in vitro с использованием микросом печени человека показали, что палиперидон не вызывает существенного угнетения биопревращения препаратов, которые метаболизируются изоферментами цитохрома Р450, включая CYP1A4, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Поэтому нет оснований предполагать, что палиперидон будет ингибировать в клинически значимой степени клиренс препаратов, которые метаболизируются указанными ферментами. Кроме того, палиперидон, скорее всего, не индуцирует ферменты.

В терапевтических концентрациях палиперидон не ингибирует Р-гликопротеин, и поэтому не способен ингибировать в клинически значимой степени транспорт других препаратов Р-гликопротеином.

Учитывая тот факт, что палиперидон действует преимущественно на ЦНС, его необходимо с осторожностью использовать в комбинациях с другими препаратами центрального действия и с алкоголем. Палиперидон может нейтрализовать действие леводопы и других агонистов допамина.

Вследствие способности палиперидона вызывать ортостатическую гипотензию может возникать аддитивный эффект при использовании препарата одновременно с другими препаратами, вызывающими ортостатическую гипотензию.

Способность других препаратов влиять на палиперидон.

Палиперидон не является субстратом изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5. Это свидетельствует о низкой вероятности его взаимодействия с ингибиторами или индукторами указанных ферментов. Исследования in vitro выявили минимальное участие изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, вместе с тем, нет доказательств того, что эти изоферменты играют значимую роль в метаболизме палиперидона in vitro или in vivo.

Палиперидон, являющийся катионом при физиологических значениях pH, экскретируется преимущественно в неизменном виде почками; при этом около половины экскреции приходится на долю фильтрации и около половины – на долю активной секреции. Применение палиперидона одновременно с триметопримом,

который, как известно, ингибирует активный почечный транспорт катионных препаратов, не влияло на фармакокинетику палиперидона.

Одновременное использование палиперидона и рисперидона не было предметом научных исследований. Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, и поэтому при одновременном использовании палиперидона и рисперидона возможно повышение уровней палиперидона в крови.

Особые указания

Злокачественный нейролептический синдром

Известно, что антипсихотические препараты, включая палиперидон, могут вызывать злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который характеризуется гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции автономной 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 объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая палиперидон.

Поздняя дискинезия

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая палиперидон.

Гипергликемия

В клинических исследованиях палиперидона изредка наблюдались нежелательные эффекты, связанные с обменом глюкозы. Рекомендуется осуществлять соответствующий мониторинг у больных сахарным диабетом, а также у пациентов, имеющих факторы риска развития сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»).

Ортостатическая гипотензия

Палиперидон обладает активностью альфа-блокаторов, и поэтому может вызывать у некоторых пациентов ортостатическую гипотензию. Палиперидон необходимо с осторожностью применять у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечная недостаточность, инфаркт или ишемия миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы), цереброваскулярными заболеваниями, а также с состояниями, способствующими гипотензии (например, обезвоживание и гиповолемия).

Регуляция температуры тела

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

Противорвотный эффект

В доклинических исследованиях был выявлен противорвотный эффект палиперидона. Этот эффект, в случае его возникновения у людей, может маскировать объективные и субъективные симптомы передозировки некоторых препаратов, а также такие заболевания, как непроходимость кишечника, синдром Рейе и опухоли головного мозга.

Приапизм

Препараты, способные блокировать альфа-адренергические эффекты, могут вызывать приапизм. В клинических испытаниях палиперидона случаи приапизма не наблюдались, однако палиперидон обладает указанной фармакологической активностью, и поэтому при лечении нельзя полностью исключить риск возникновения приапизма.

Таблетки Инвега® производятся с использованием технологии осмотического высвобождения лекарственной субстанции, при которой осмотическое давление обеспечивает высвобождение палиперидона с контролируемой скоростью. Сис-

тема, внешне напоминающая капсуловидную таблетку, состоит из осмотически активного трехслойного ядра, окруженного промежуточной оболочкой и полупроницаемой мембраной. Трехслойное ядро состоит из двух лекарственных слоев, содержащих лекарственную субстанцию и вспомогательные вещества, а также из выталкивающего слоя, содержащего осмотически активные компоненты. На куполе лекарственных слоев имеются два выпускных отверстия, сделанные с помощью лазера. В желудочно-кишечном тракте цветная оболочка быстро растворяется и мембрана пропитывается водой. При проникании воды в ядро таблетки гидрофильные полимеры ядра таблетки впитывают воду и набухают, превращаясь в гель, содержащий палиперидон, который затем выталкивается через отверстия в таблетке. Оболочка таблетки, а также нерастворимые компоненты ядра таблетки, выводятся из организма со стулом. Пациенты не должны волноваться, если заметят в кале что-то похожее на таблетку.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами

Палиперидон может нарушать деятельность, требующую быстрой психической реакции, поэтому пациентам следует воздерживаться от вождения автомобиля и работы с механизмами до тех пор, пока не будет установлена их индивидуальная чувствительность к палиперидону.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 3, 6, 9 и 12 мг.

По 7 таблеток покрытых оболочкой в блистере из алюминия и поливинилхлорида, ламинированного полихлоротрифторэтиленом. По 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

По 30 таблеток покрытых оболочкой во флаконах из полиэтилена высокой плотности, с крышкой, защищающей от случайного открывания детьми. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

На картонных пачках дополнительно предусмотрен контроль первого вскрытия в виде наклеек (по одной с 2-х сторон картонной пачки).

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 до 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Владелец регистрационного удостоверения - Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия, Беерсе, Турнхоутсевег, 30, В-2340

Производство готовой лекарственной формы - АЛЬЗА Корпорейшн, США; 700 Эубанкс Драйв, Вакавилле, СА 95688, США

Выпускающий контроль и упаковка - Янссен-Силаг С.п.А., Италия, Колоньо Монзесе Милан, ул. М. Буонаротти, 23

Претензии по качеству направлять по адресу:

Представительство компании «Янссен Фармацевтика Н.В.» в России:

Москва, 121614, ул. Крылатская, д.17, к 3.

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Директор ИДКЭЛС ФГУ НЦ ЭСМП А.Н.Васильев

Представитель фирмы,
менеджер по регистрации Р.С.Кучумов