ИНСТРУКЦИЯ
По медицинскому применению
ПРЕПАРАТА
ИНВЕГА® (INVEGA®)
таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 3, 6, 9, 12 мг

Регистрационный номер № ЛСР-001646/07
Изменение №3

Срок введения изменений с «18» 06 2010 г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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 равновесные концентрации палиперидона достигались после 4-5 дней приема препарата один раз в сутки. Особенности высвобождения лекарственной субстанции из препарата Инвега® обеспечивали меньшие колебания 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 площадь под кривой концентрация-время (AUC) AUC (+)/AUC (-) в равновесном 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

ЛСР-001646/07 Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
образом, наличие или отсутствие в желудке пищи во время приема палиперидона может изменять концентрацию палиперидона в плазме.	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.	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 существенно 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	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: дезалкилирование, 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 существенно 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,

59117

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
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. Применение Инвега® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось. *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 от 10 до <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	CYP2C19 и CYP3A5 не участвуют в метаболизме палиперидона. Конечный период полувыведения палиперидона составляет около 23 ч. Особые группы *Пациенты с нарушениями функции печени* Палиперидон не подвергается интенсивному метаболизму в печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени нет необходимости снижать дозу палиперидона. Исследование, в котором участвовали пациенты с умеренным нарушением функции печени (класс «В» по классификации Child-Pugh), показало, что у этих пациентов концентрации свободного палиперидона в плазме были сходны с таковыми у здоровых людей. Применение препарата Инвега® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось. *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 от 10 до <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

59117

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 равновесном состоянии после приема препарата Инвега® 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.
Дети и подростки Безопасность и эффективность палиперидона не изучалась у пациентов моложе 18 лет.	*Дети и подростки* Безопасность и эффективность палиперидона не изучалась у пациентов моложе 18 лет.
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.	*Расовая принадлежность* Видимый клиренс палиперидона у пациентов негроидной расы на 38% выше, чем у представителей других рас. Маловероятно, что данное различие имеет клиническую значимость. Рекомендуемая дозировка палиперидона не зависит от расовой принадлежности, корректировки дозы после начала терапии должны производиться исходя из клинической оценки.
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.	*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 обусловлена 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	*Курение* Не рекомендуется изменять дозы палиперидона у курильщиков. Исследования *in vitro* с использованием печеночных ферментов человека показали, что палиперидон не

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
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.	является субстратом CYP1A2, и поэтому курение не должно влиять на фармакокинетику палиперидона. В соответствии с результатами исследований *in vitro*, популяционные исследования не выявили различий в фармакокинетике палиперидона между курильщиками и некурящими людьми.
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*	**Побочное действие** Большинство побочных действий были выражены в легкой или умеренной степени. Ниже указаны нежелательные эффекты, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом: *очень частые* (≥10%), *частые* (≥1 % и < 10 %), *нечастые* (≥0,1 % и <1 %), *редкие* (≥0,01 % и <0,1 %) и *очень редкие* (<0,01 %). *Инфекции*: *нечастые* – назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, инфекции мочевыводящих путей. *Со стороны иммунной системы*: *нечастые* – анафилактическая реакция *Метаболические нарушения*: *частые* – повышенный аппетит, *нечастые* – пониженный аппетит *Нарушения со стороны психики*: частые – ажитация; *нечастые* – «кошмарные» сновидения, нарушения сна, беспокойство *Нарушения со стороны нервной системы*: *очень частые* – головная боль; *частые* - акатизия, головокружение, дистония, экстрапирамидные симптомы, повышение мышечного тонуса, паркинсонизм, седативный эффект, сонливость, тремор, слюнотечение; *нечастые* – постуральное головокружение, дискинезия, большой эпилептический припадок, обморок, летаргия, паркинсоническая походка, повышение мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса», преходящая ишемическая атака, брадикинезия. Известно, что антипсихотические препараты, включая палиперидон, могут вызывать злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который характеризуется гипертермией,

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
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.	мышечной ригидностью, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, повышением активности креатинфосфокиназы, миоглобинурией, рабдомиолизом, острой почечной недостаточностью. *Глазные нарушения*: *частые* – ухудшение остроты зрения; *нечастые* – непроизвольные движения глазного яблока *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*: *частые* – синусовая тахикардия, тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, блокада ножек пучка Гиса, ортостатическая гипотензия; *нечастые* – брадикардия, сердцебиение, синусовая аритмия, артериальная гипотензия, ишемия, блокада левой ножки пучка Гиса, изменения на ЭКГ. *Желудочно-кишечные нарушения*: *частые* – боль в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, сухость во рту, гиперсаливация, рвота, запор, тошнота, диспепсия, нечастые – непроходимость тонкого кишечника, дискомфорт в желудке, метеоризм. *Нарушения со стороны дыхательной системы: нечастые* – боль в глоточно-гортанной области, заложенность носа, кашель. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани*: *частые* – миалгия, *нечастые* – мышечная ригидность, мышечные спазмы, боль в спине, боль в конечностях, артралгия, тризм, кривошея, мышечные подергивания, скелетно-мышечная боль. *Нарушения со стороны кожи и соединительной ткани: нечастые* – сыпь, папулезная сыпь, зуд. *Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*: *нечастые* – аменорея, галакторея, выделения из сосков, эректильная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла, ретроградная эякуляция, болезненность молочных желез, нагрубание молочных желез, *очень редкие* – приапизм. *Другие*: *частые* – астенические расстройства, утомление, увеличение массы тела; *нечастые* –

59117

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
	отеки, изменения на электрокардиограмме. *Лабораторные тесты:* повышение уровня сывороточного пролактина. Информация о дозозависимых побочных эффектах приведена в таблице 1. **Таблица1.** Побочные эффекты, зарегистрированные у ≥ 2% пациентов с шизофренией, получающих препарат Инвега® в клинических исследованиях.

Система органов / Побочные эффекты	**3 мг 1 раз в день %**	**6 мг 1 раз в день %**	**9 мг 1 раз в день %**	**12 мг 1 раз в день %**	**Плацебо %**
Со стороны нервной системы					
головная боль	11	12	14	14	12
головокружение	6	5	4	5	4
экстрапирамидные симптомы	5	2	7	7	2
сонливость	5	3	7	5	3
акатизия	4	3	8	10	4
тремор	3	3	4	3	3
повышение мышечного тонуса	2	1	4	3	1
дистония	1	1	4	4	1
седативный эффект	1	5	3	6	4
паркинсонизм	0	<1	2	1	0
со стороны сердечно-сосудистой системы					
синусовая тахикардия	9	4	4	7	4
тахикардия	2	7	7	7	3
блокада ножек пучка Гиса	3	1	3	<1	2
атриовентрикулярная блокада I степени	2	0	2	1	1
ортостатическая гипотензия	2	1	2	4	1
Желудочно-кишечные нарушения					
сухость во рту	2	3	1	3	1
боль в верхнем отделе живота	1	3	2	2	1
гиперсаливация	0	<1	1	4	<1
Общие нарушения					
астения	2	<1	2	2	1
утомление	2	1	2	2	1

59117

ЛСР-001646/07 Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
	Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, однако по профилю высвобождения и фармакокинетическим характеристикам препарат Инвега® значительно отличается от лекарственных форм рисперидона для приема внутрь с немедленным высвобождением. Побочные эффекты, о которых сообщалось при применении рисперидона, могут наблюдаться при применении палиперидона.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении Инвега® с препаратами, удлиняющими интервал QT.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Инвега® с препаратами, удлиняющими интервал QT.
Влияние палиперидона на другие препараты Палиперидон, скорее всего, не участвует в клинически значимых фармакокинетических взаимодействиях с препаратами, которые метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450. Исследования in vitro с использованием микросом печени человека показали, что палиперидон не вызывает существенного угнетения биопревращения препаратов, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450, 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.	*Влияние палиперидона на другие препараты* Палиперидон, скорее всего, не участвует в клинически значимых фармакокинетических взаимодействиях с препаратами, которые метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450. Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что палиперидон не вызывает существенного угнетения биопревращения препаратов, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450, включая CYP1A4, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Исходя из этого нет оснований предполагать, что палиперидон будет ингибировать в клинически значимой степени клиренс препаратов, которые метаболизируются указанными ферментами. В исследованиях *in vitro* палиперидон не индуцировал активность CYP1A2, CYP 2C19 или CYP 3A4.
В высоких концентрациях палиперидон является слабым ингибитором P-гликопротеина. Данные in vivo отсутствуют, клиническая значимость неизвестна. 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	В высоких концентрациях палиперидон является слабым ингибитором P-гликопротеина. Данные *in vivo* отсутствуют, клиническая значимость неизвестна. Учитывая тот факт, что палиперидон действует преимущественно на ЦНС, его необходимо с осторожностью использовать в комбинациях с другими препаратами центрального действия и

59117

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
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. Исследования in vitro показали, что палиперидон является субстратом P-гликопротеина. Палиперидон ограниченно метаболизируется CYP2D6 (см. раздел Фармакокинетика). В исследовании на взрослых добровольцах взаимодействия палиперидона с пароксетином, потенциальным ингибитором CYP2D6, не наблюдалось клинически значимого изменения фармакокинетики палиперидона. Совместное применение палиперидона с 200 мг карбамазепина два раза в сутки вызывало уменьшение Cmax и AUC палиперидона примерно на 37%. Данное уменьшение вызвано увеличением клиренса палиперидона на 35% в результате индукции карбамазепином почечного P-гликопротеина. Небольшое уменьшение количества препарата, экскретируемого в неизмененном виде, позволяет предположить, что при совместном применении карбамазепин имеет лишь незначительное влияние на CYP метаболизм или биодоступность палиперидона. При назначении карбамазепина доза палиперидона должна быть переоценена и увеличена при необходимости. И наоборот, при отмене	с алкоголем. Палиперидон может нейтрализовать действие леводопы и других агонистов дофамина. 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*. Исследования in vitro показали, что палиперидон является субстратом P-гликопротеина. Палиперидон ограниченно метаболизируется CYP2D6 (см. раздел Фармакокинетика). В исследовании на взрослых добровольцах взаимодействия палиперидона с пароксетином, потенциальным ингибитором CYP2D6, не наблюдалось клинически значимого изменения фармакокинетики палиперидона. Совместное применение палиперидона с 200 мг карбамазепина два раза в сутки вызывало уменьшение Cmax и AUC палиперидона примерно на 37%. Данное уменьшение вызвано увеличением клиренса палиперидона на 35% в результате индукции карбамазепином почечного P-гликопротеина. Небольшое уменьшение количества препарата, экскретируемого в неизмененном виде, позволяет предположить, что при совместном применении карбамазепин имеет незначительное влияние на CYP метаболизм или биодоступность палиперидона. При

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
карбамазепина доза палиперидона должна быть переоценена и уменьшена при необходимости. 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 мио-глобинурия (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	назначении карбамазепина доза палиперидона должна быть переоценена и увеличена при необходимости. И, наоборот, при отмене карбамазепина доза палиперидона должна быть переоценена и уменьшена при необходимости. 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 вегетативной нервной системы, угнетением сознания, а также повышением в сыворотке концентраций креатинфосфокиназы. У пациентов с ЗНС могут возникать также мио-глобинурия (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

ЛСР-001646/07 Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
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. *Удлинение интервала QT* Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении Инвега® пациентам с сердечными аритмиями в анамнезе, врожденным удлинением интервала QT и совместном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT. *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, гиповолемия и терапия антигипертензивными препаратами). *Регуляция температуры тела* Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект, как нарушение способности организма регулировать температуру. Необходимо соблюдать	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. *Удлинение интервала QT* Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Инвега® пациентам с сердечными аритмиями в анамнезе, врожденным удлинением интервала QT и совместном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT. *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 альфа-блокирующей активностью, 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 артериальной гипотензии (например, обезвоживание, гиповолемия и терапия антигипертензивными препаратами). *Регуляция температуры тела* Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект как нарушение

59117

ЛСР-001646/07 Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
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.	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, обезвоживание организма, воздействие высоких внешних температур или одновременное использование препаратов с антихолинергической активностью. *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, обладающие альфа-адреноблокирующими эффектами, могут вызывать приапизм. В постмаркетинговых исследованиях препарата Инвега® были получены сообщения о развитии приапизма. *Суицидальные попытки* Возможность суицидальных попыток характерна для психических заболеваний, поэтому терапия пациентов с высоким риском должна проводиться под тщательным наблюдением. В этих случаях препарат Инвега® должен выписываться в минимальном количестве таблеток для уменьшения риска передозировки. *Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз* Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении антипсихотических средств, в т.ч. при применении препарата Инвега®. Возможные риски развития лейкопении/нейтропении включают низкое содержание лейкоцитов до начала терапии и развитие лейкопении/нейтропении при применении лекарственных препаратов в анамнезе. У таких

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов рекомендуется часто проводить полный анализ крови в течение первых нескольких месяцев терапии. При возникновении клинически значимого снижения содержания лейкоцитов требуется отменить препарат Инвега® (при отсутствии других причин лейкопении). Пациенты с уменьшенным содержанием лейкоцитов должны наблюдаться на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции, при наблюдении таких симптомов следует немедленно назначить соответствующую терапию. Следует отменить препарат Инвега® у пациентов с нейтропенией тяжелой степени (абсолютное число нейтрофилов < 1000/мм^3). *Условия, приводящие к уменьшению нахождения препарата в ЖКТ* Условия, приводящие к уменьшению нахождения препарата в ЖКТ, например, болезни, связанные с хронической диареей, могут вызвать уменьшение всасывания палиперидона.
Таблетки Инвега® производятся с использованием технологии осмотического высвобождения лекарственной субстанции, при которой осмотическое давление обеспечивает высвобождение палиперидона с контролируемой скоростью. Система, 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	Таблетки Инвега® производятся с использованием технологии осмотического высвобождения лекарственной субстанции, при которой осмотическое давление обеспечивает высвобождение палиперидона с контролируемой скоростью. Система, 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 со стороны лекарственных слоев имеются два выпускных отверстия, сделанные с помощью лазера. В желудочно-кишечном тракте цветная оболочка быстро растворяется, вода начинает поступать

ЛСР-001646/07

Изменение №3

Старая редакция	Новая редакция
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.	внутрь таблетки через полупроницаемую контролирующую мембрану. Мембрана контролирует уровень поступления воды, а это, в свою очередь, контролирует уровень высвобождения лекарственного вещества. Гидрофильные полимеры ядра таблетки впитывают воду и набухают, превращаясь в гель, содержащий палиперидон, который затем выталкивается через отверстия в куполе. Нерастворимые компоненты таблетки выводятся из организма со стулом. Пациенты не должны волноваться, если заметят в кале что-то похожее на таблетку.

Специалист по регистрации А.В. Жерновкова

59117