МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Инвега® (Invega®)

наименование лекарственного препарата

таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 3, 6, 9, 12 мг

лекарственная форма, дозировка

Альза Корпорейшн, США или Янссен-Силаг Мануфэкчуринг ЛЛС, Пуэрто-Рико, США

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «11» апреля 2011 г.

Старая редакция	Новая редакция
Код АТХ – N05AX **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	**Код АТХ** – N05AX13 **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

Старая редакция	Новая редакция
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 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. <u>Распределение</u> 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. <u>Биотрансформация и элиминация</u> 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	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 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. <u>Распределение</u> 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. <u>Биотрансформация и элиминация</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
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 участвуют в метаболизме палиперидона. Конечный период полувыведения палиперидона составляет около 23 ч. <u>Особые группы</u> *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	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 участвуют в метаболизме палиперидона. Конечный период полувыведения палиперидона составляет около 23 ч. <u>Особые группы</u> *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

Старая редакция	Новая редакция
<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 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. *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 обусловлена в основном различиями в	<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 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. *Расовая принадлежность* Изменений доз для пациентов различной расовой принадлежности не требуется. Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие расовых различий в фармакокинетике палиперидона при применении препарата Инвега®. Не обнаружено различий в фармакокинетике в исследованияхна японцах и кавказцах. *Пол* Рекомендуемые дозы палиперидона одинаковы для мужчин и женщин. Кажущийся клиренс палиперидона после приема препарата у женщин примерно на 19 % ниже, чем у мужчин.

Старая редакция	Новая редакция
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 соответствии с результатами исследований *in vitro*, популяционные исследования не выявили различий в фармакокинетике палиперидона между курильщиками и некурящими людьми.	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 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.
Показания к применению Шизофрения, в том числе в фазе обострения. Профилактика обострений шизофрении.	**Показания к применению** Шизофрения, в том числе в фазе обострения. Профилактика обострений шизофрении. Терапия шизоаффективных расстройств: в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с антидепрессантами и/или нормотимиками.
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. В случае если увеличение дозы необходимо, рекомендуется повышать дозу на 3 мг в сутки с интервалами более 5 суток. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать.	**Способ применения и дозы** Препарат предназначен для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать. *Шизофрения* 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. Наблюдается общая тенденция к усилению эффекта при применении больших доз препарата. В случае если увеличение дозы необходимо, рекомендуется повышать дозу на

Старая редакция	Новая редакция
	3 мг в сутки с интервалами более 5 суток. *Шизоаффективные расстройства* Рекомендуемая доза составляет 6 мг один раз в сутки, утром. 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. Увеличение дозы, если оно необходимо, должно проводиться только после оценки клинического состояния больного. В случае если увеличение дозы необходимо, рекомендуется повышать дозу на 3 мг в сутки с интервалами более 4 суток.
Пациенты с нарушениями функции печени У пациентов со слабой или средней степенью нарушений функции печени не требуется снижения дозы. Применение Инвега® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.	*Пациенты с нарушениями функции печени* У пациентов со слабой или средней степенью нарушений функции печени не требуется снижения дозы. Применение Инвега® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.
Пациенты с нарушениями функции почек Для пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 50, но <80 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 3 мг один раз в сутки. Эта доза может быть увеличена до 6 мг один раз в сутки после оценки состояния пациента и с учетом переносимости препарата. Для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 10, но <50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг один раз в сутки. Применение Инвега® у пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин не изучалось, в связи с чем не рекомендуется назначать препарат этим пациентам.	*Пациенты с нарушениями функции почек* Для пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 50, но <80 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 3 мг один раз в сутки. Эта доза может быть увеличена до 6 мг один раз в сутки после оценки состояния пациента и с учетом переносимости препарата. Для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 10, но <50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг один раз в сутки. Применение Инвега® у пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин не изучалось, в связи с чем не рекомендуется назначать препарат этим пациентам.
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	*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

Старая редакция	Новая редакция
функции почек»). *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** 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,	нарушениями функции почек»). *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** 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; *редкие* – отек Квинке. *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,

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	инсульт, большой эпилептический припадок, судороги, обморок, летаргия, паркинсоническая походка, повышение мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса», преходящая ишемическая атака, брадикинезия; *очень редкие* – поздняя дискинезия. Известно, что антипсихотические препараты, включая палиперидон, могут вызывать злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который характеризуется гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, повышением активности креатинфосфокиназы, миоглобинурией, рабдомиолизом, острой почечной недостаточностью. *Глазные нарушения*: *частые* – ухудшение остроты зрения, окулогирный криз. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*: *частые* – синусовая тахикардия, тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, блокада ножек пучка Гиса, синусовая аритмия, ортостатическая гипотензия; *нечастые* – брадикардия, сердцебиение, 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; *очень редкие* – отек языка. *Нарушения со стороны дыхательной системы: нечастые* – аспирационная пневмония, 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*

Старая редакция

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* – 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	□	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	□	2	4	1
Желудочно-кишечные нарушения					
сухость во рту	2	3	1	3	1
боль в верхнем отделе живота	1	3	2	2	1

Новая редакция

ткани: нечастые – сыпь, папулезная сыпь, зуд.
Нарушения со стороны мочевыделительной системы: очень редкие – недержание мочи, задержка мочевыделения.
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* – 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
атриовентрикуляр-	2	0	2	1	1

Старая редакция					
гиперсаливация	0	<1	1	4	<1
Общие нарушения					
астения	2	<1	2	2	1
утомление	2	1	2	2	1

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.

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

Новая редакция					
ная блокада I степени					
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

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.

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. Двунаправленная тахикардия и фибрилляция желудочков наблюдалась при передозировке у некоторых пациентов. 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 плазмозамещающих растворов и/или симпатомиметических средств. 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 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. 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	**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. 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

Старая редакция	Новая редакция
CYP1A2, CYP 2C19 или CYP 3A4. В высоких концентрациях палиперидон является слабым ингибитором Р-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 агонистов дофамина. Вследствие способности палиперидона вызывать ортостатическую гипотензию может возникать аддитивный эффект при использовании препарата одновременно с другими препаратами, вызывающими ортостатическую гипотензию.	индуцировал активность CYP1A2, CYP 2C19 или CYP 3A4. В высоких концентрациях палиперидон является слабым ингибитором Р-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 агонистов дофамина. Вследствие способности палиперидона вызывать ортостатическую гипотензию может возникать аддитивный эффект при использовании препарата одновременно с другими препаратами, вызывающими ортостатическую гипотензию. Фармакокинетическое взаимодействие палиперидона и лития мало вероятно. Одновременное назначение препарата Инвега® в дозировке 12 мг 1 раз в день и таблеток пролонгированного натрия дивалпроекса действия (в дозировке 500 – 2000 мг 1 раз в день) не влияет на фармакокинетику вальпроата.
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 Р-гликопротеина. Палиперидон ограниченно метаболизируется CYP2D6 (см. раздел Фармакокинетика). В исследовании на взрослых добровольцах	*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 Р-гликопротеина. Палиперидон ограниченно метаболизируется CYP2D6 (см. раздел Фармакокинетика). В

Старая редакция	Новая редакция
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 Р-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 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.	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 Р-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 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. При одновременном назначении препарата Инвега® в дозировке 12 мг 1 раз в день и таблеток пролонгированного натрия дивалпроекса действия (2 таблетки по 500 мг 1 раз в день) наблюдалось увеличение Cmax и AUC палиперидона на 50%. Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата Инвега® при одновременном назначении с вальпроатом на основании клинической оценки пациента. Фармакокинетическое взаимодействие лития и

ЛСР-001646/07 Изменение №5

Старая редакция	Новая редакция
	палиперидона мало вероятно.
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.	*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.

Специалист по регистрации Л.В. Кузнецова