МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001646/07-090413
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Инвега® (Invega®)

наименование лекарственного препарата

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

лекарственная форма, дозировка

Янссен Силаг С.п.А., Италия

наименование производителя, страна

Изменение № 7

Дата внесения Изменения «____» 09 04 13 20___ 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). <u>Абсорбция</u> 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	***Фармакокинетика*** Если не оговорено иначе, фармакокинетические данные, представленные в данном разделе основаны на данных, полученных для взрослых пациентов. Фармакокинетические характеристики палиперидона после приема внутрь пропорциональны принятой дозе в рекомендуемом терапевтическом диапазоне (3–12 мг один раз в сутки). <u>Абсорбция</u> После приема одной дозы препарата концентрация палиперидона в плазме стабильно возрастала, и максимальная концентрация (C_{max}) достигалась спустя 24 ч.

Старая редакция	Новая редакция
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 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 неделю 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	У большинства пациентов равновесные концентрации палиперидона достигались после 4–5 дней приема препарата один раз в сутки. Палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Особенности высвобождения действующего вещества из препарата Инвега® обеспечивали меньшие колебания максимальных и минимальных концентраций палиперидона, чем те, которые наблюдаются при использовании обычных лекарственных форм (индекс флуктуаций концентраций 38% по сравнению со 125% для 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% (23%-33% при доверительном интервале 90%). 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 и 46% соответственно относительно этих же показателей при приеме таблетки натощак. В другом исследовании после однократного приема 12 мг палиперидона в виде таблетки пролонгированного высвобождения вместе с жирной высококалорийной пищей C_{max} и AUC увеличились, в среднем на 60 и 54% соответственно относительно этих же показателей при приеме таблетки натощак. Таким образом, наличие или отсутствие в желудке пищи во время приема

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	палиперидона может изменять концентрацию палиперидона в плазме крови. <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 неделю после приема одной стандартной таблетки, содержавшей 1 мг палиперидона, 59% дозы выделялось 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 активность изофермента CYP2D6 существенно варьирует, популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий кажущегося клиренса палиперидона у пациентов с активным метаболизмом субстратов изофермента CYP2D6 и у пациентов со слабым метаболизмом

Старая редакция	Новая редакция
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 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	субстратов изофермента 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. Исследования *in vitro* показали, что палиперидон является субстратом Р-гликопротеина и в высоких концентрациях слабо его ингибирует. Данные *in vivo* отсутствуют, клиническая значимость неизвестна. 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 Чайлд-Пью), показало, что у этих пациентов концентрации несвязанного 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

Старая редакция	Новая редакция
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 исследованиях на 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. 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	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 составлял 23 ч. *Подростки* Системное воздействие палиперидона на подростков было сравнимо с таковым у взрослых. Концентрация палиперидона в плазме крови у подростков с массой тела <51 кг на 23% выше, чем у подростков с массой тела ≥51 кг, что не клинически значимо. Возраст не влияет на концентрацию палиперидона в плазме. *Пожилые пациенты* Не рекомендуется изменять дозу палиперидона в зависимости от возраста пациента. Результаты фармакокинетического исследования, в котором участвовали пожилые пациенты в возрасте 65 лет и старше, показали, что кажущийся клиренс палиперидона в равновесном состоянии после приема препарата Инвега® в этой группе был на 20% ниже, чем у взрослых пациентов в возрасте 18–45 лет. Вместе с тем, после внесения поправки на возрастное снижение клиренса креатинина, популяционный анализ не выявил влияния возраста больных шизофренией на фармакокинетику палиперидона.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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 исследованиях на японцах и европиоидах. *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 субстратом изофермента 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**Показания к применению** Шизофрения, в том числе в фазе обострения у взрослых пациентов. Профилактика обострений шизофрении у взрослых. Лечение шизофрении у подростков в возрасте от 12 до 17 лет. Терапия шизоаффективных расстройств: в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с антидепрессантами и/или нормотимиками у взрослых пациентов.
Применение при беременности и лактации В настоящее время нет данных о безопасности палиперидона для беременных женщин и внутриутробного развития плода. Препарат возможно применять у беременных женщин только в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Влияние палиперидона на родовую деятельность женщин не известно. В случае если женщина принимала антипсихотические препараты (включая палиперидон) в третьем триместре беременности, у новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены» различной степени тяжести. Эти симптомы могут включать ажитацию, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Следовательно, необходимо осуществлять особое наблюдение за новорожденными. Если необходимо прерывание лечения во время беременности, то дозу препарата необходимо снижать постепенно.	**Применение при беременности и лактации** В настоящее время нет данных о безопасности палиперидона для беременных женщин и внутриутробного развития плода. Препарат возможно применять у беременных женщин только в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Влияние палиперидона на родовую деятельность женщин не известно. В случае если женщина принимала антипсихотические препараты (включая палиперидон) в третьем триместре беременности, у новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены» различной степени тяжести. Эти симптомы могут включать ажитацию, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Следовательно, необходимо осуществлять особое наблюдение за новорожденными. Если необходимо прерывание лечения во время беременности, то необходимо снижать дозу постепенно.

Старая редакция	Новая редакция
Лактация Палиперидон в клинически значимых дозах проникает в грудное молоко, в связи с этим препарат не следует назначать в период лактации. **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 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*	*Лактация* Палиперидон в клинически значимых дозах проникает в грудное молоко, в связи с этим препарат не следует назначать в период лактации. **Способ применения и дозы** Препарат предназначен для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать. *Шизофрения* *Взрослые (старше 18 лет)* Рекомендуемая доза у взрослых 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 3 мг в сутки с интервалами более 5 суток. *Подростки (12-17 лет)* Рекомендуемая доза у подростков составляет 3 мг один раз в сутки, утром, независимо от приема пищи. Постепенное повышение начальной дозы не требуется. У некоторых пациентов терапевтический эффект вызывают более высокие дозы в пределах рекомендуемого диапазона 6–12 мг один раз в сутки. Увеличение дозы возможно только после клинической переоценки, с возрастанием дозы на 3 мг в сутки с интервалами более 5 суток. *Шизоаффективные расстройства* *Взрослые (старше 18 лет)*

Старая редакция	Новая редакция
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. *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»). *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*	Рекомендуемая доза у взрослых 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 6–12 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. Поддерживающая терапия у пациентов с шизоаффективными расстройствами не изучалась. *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 препарата Инвега® у пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин не изучалось, в связи с чем, не рекомендуется назначать препарат этим пациентам. *Пожилые пациенты*

Старая редакция	Новая редакция
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.	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»). Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пожилых пациентов с деменцией в связи с повышенным риском возникновения инсульта. Эффективность и безопасность препарата Инвега® у пациентов старше 65 лет при шизоаффективных расстройствах не изучалась. *Дети и подростки* Эффективность и безопасность лекарственного препарата Инвега® для лечения шизофрении у детей младше 12 лет не изучалась. Эффективность и безопасность лекарственного препарата Инвега® для лечения шизоаффективных расстройств у пациентов младше 18 лет не изучалась. *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

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов при переводе их с одного антипсихотического препарата на другой.
Побочное действие 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:* – *частые* – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит; *нечастые* – инфекции мочевыводящих путей, акародерматит, бронхит, воспаление подкожной жировой клетчатки, цистит, инфекции уха, грипп, оникомикоз, пневмония, инфекции дыхательных путей, синусит, тонзиллит, инфекции глаз. *Нарушения со стороны иммунной системы*: *нечастые* – анафилактическая реакция, гиперчувствительность. *Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы*: *нечастые* – анемия, снижение гематокрита, нейтропения, снижение количества лейкоцитов; *редкие* – тромбоцитопения; *очень редкие* – агранулоцитоз. *Нарушения со стороны эндокринной системы*: *нечастые* – гиперпролактинемия; *очень редкие* – неадекватная секреция антидиуретического гормона. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания*: *нечастые* – увеличение активности креатинфосфокиназы, анорексия, гипергликемия; *редкие* – сахарный диабет, гипогликемия, водная интоксикация; *очень редкие* – диабетический кетоацидоз. *Нарушения психики*: *частые* – бессонница (в том числе начальная и средняя бессонница),	**Побочное действие** 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*: *частые* – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит; *нечастые* – инфекции мочевыводящих путей, акародерматит, бронхит, воспаление подкожной жировой клетчатки, цистит, инфекции уха, грипп, онихомикоз, пневмония, инфекции дыхательных путей, синусит, тонзиллит. *Нарушения со стороны иммунной системы*: *нечастые* – анафилактическая реакция, гиперчувствительность. *Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы*: *нечастые* – анемия, снижение гематокрита, нейтропения, снижение количества лейкоцитов; *редкие* – тромбоцитопения; *очень редкие* – агранулоцитоз. *Нарушения со стороны эндокринной системы*: *нечастые* – гиперпролактинемия; *очень редкие* – неадекватная секреция антидиуретического гормона. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания*: *нечастые* – увеличение активности креатинфосфокиназы, анорексия, гипергликемия; *редкие* – сахарный диабет, гипогликемия, водная интоксикация; *очень редкие* – диабетический кетоацидоз. *Нарушения психики*: *частые* – бессонница (в том числе начальная и средняя бессонница),

Старая редакция	Новая редакция
мания; *нечастые* – «кошмарные» сновидения, нарушения сна, депрессия. *Нарушения со стороны нервной системы*: *очень частые* – головная боль; *частые* - акатизия, дистония, дизартрия, повышение мышечного тонуса, паркинсонизм, седативный эффект, сонливость, тремор, слюнотечение; *нечастые* – цереброваскулярные нарушения, постуральное головокружение, дискинезия, судороги, обморок, нарушение внимания, гипестезия, потеря сознания, парестезия, психомоторная гиперактивность, 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. *Нарушения со стороны органов зрения*: *частые* – окулогирный криз, нечеткость зрительного восприятия; *нечастые* – конъюнктивит, сухость глаз, фотофобия, слезотечение. *Нарушение со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*: *нечастые* – боль в ушах, вертиго, звон в ушах. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*: *нечастые* – брадикардия, сердцебиение, атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, изменения на ЭКГ, увеличение интервала QT, ишемия, «приливы» крови, повышение артериального	мания; *нечастые* – «кошмарные» сновидения, нарушения сна, депрессия. *Нарушения со стороны нервной системы*: *очень частые* – головная боль; *частые* - акатизия, дистония, дизартрия, повышение мышечного тонуса, паркинсонизм, седативный эффект, сонливость, тремор, слюнотечение; *нечастые* – цереброваскулярные нарушения, постуральное головокружение, дискинезия, судороги, обморок, нарушение внимания, гипестезия, потеря сознания, парестезия, психомоторная гиперактивность, поздняя дискинезия, гипокинезия, опистотонус. 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. *Нарушения со стороны органов зрения*: *нечастые* – конъюнктивит, сухость глаз, фотофобия, слезотечение; *с неизвестной частотой*: синдром дряблой радужки (интраоперационный). *Нарушение со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*: *нечастые* – боль в ушах, вертиго, звон в ушах. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*: *нечастые* – брадикардия, ощущение сердцебиения, атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, изменения на ЭКГ, увеличение интервала QT, ишемия, «приливы» крови, повышение артериального

Старая редакция	Новая редакция
давления, снижение артериального давления; *редкие* – фибрилляция предсердий; *очень редкие* – тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: *частые* – диарея, рвота, запор, дискомфорт в верхнем отделе живота, диспепсия, повышенный аппетит; *нечастые* – пониженный аппетит, воспаление губы, дисфагия, недержание кала, непроходимость тонкого кишечника, метеоризм, гастроэнтерит, отек языка, зубная боль, дисгевзия; *очень редкие* – панкреатит. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редкие* - желтуха. *Нарушения со стороны дыхательной системы: нечастые* – боль в глоточно-гортанной области, заложенность носа, кашель, одышка, гипервентиляция легких, свистящее дыхание; *редкие* – синдром апноэ во сне. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*: *частые* – миалгия, *нечастые* – мышечные спазмы, боль в спине, артралгия, скованность в суставе, опухание сустава, мышечная слабость, боль в шее, кривошея, мышечные подергивания, скелетно-мышечная боль. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые* – сыпь, зуд, акне, сухость кожи, экзема, эритема, себорейный дерматит, обесцвечивание кожи; *редкие* – отек Квинке, алопеция. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечастые* – дизурия, поллакиурия, недержание мочи, задержка мочевыделения; *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*: *нечастые* – снижение	давления, снижение артериального давления; *редкие* – фибрилляция предсердий; *очень редкие* – тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: *частые* – тошнота, диарея, запор, дискомфорт в верхнем отделе живота, диспепсия, повышенный аппетит; *нечастые* – пониженный аппетит, воспаление губы, дисфагия, недержание кала, непроходимость тонкой кишки, метеоризм, гастроэнтерит, отек языка, зубная боль, дисгевзия; *очень редкие* – панкреатит, кишечная непроходимость. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редкие* - желтуха. *Нарушения со стороны дыхательной системы: нечастые* – боль в глоточно-гортанной области, заложенность носа, кашель, одышка, гипервентиляция легких, свистящее дыхание; *редкие* – синдром апноэ во сне. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*: *частые* – миалгия, скелетно-мышечная боль, *нечастые* – мышечные спазмы, боль в спине, артралгия, скованность в суставе; опухание сустава, мышечная слабость, боль в шее. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые* – сыпь, зуд, акне, сухость кожи, экзема, эритема, себорейный дерматит, обесцвечивание кожи; *редкие* – отек Квинке, алопеция. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*: *нечастые* – дизурия, поллакиурия, недержание мочи, задержка мочевыделения; *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*: *нечастые* – снижение

Старая редакция	Новая редакция
либидо, аноргазмия, выделения из сосков, эректильная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла, дискомфорт в груди, сексуальная дисфункция, вагинальные выделения, нарушение эякуляции, нагрубание молочных желез; *очень редкие* – приапизм. *Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния*: *очень редкие* – синдром «отмены» у новорожденных. *Другие*: *частые* – увеличение массы тела; *нечастые* – уменьшение массы тела, отеки, озноб, отек лица, нарушение походки, отеки (в том числе генерализованные отеки, периферические отеки, мягкие отеки), увеличение температуры тела; *очень редкие* - гипотермия. *Лабораторные тесты: нечастые* – увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение активности ферментов печени, увеличение активности трансаминаз, повышение концентрации сывороточного пролактина, увеличение концентрации холестерина в крови, увеличение концентрации триглицеридов в крови. Информация о дозозависимых побочных эффектах приведена в таблице 1. **Таблица 1.** Побочные эффекты, зарегистрированные у ≥2% пациентов с шизофренией, получающих препарат Инвега® в клинических исследованиях.	либидо, аноргазмия, выделения из сосков, эректильная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла, дискомфорт в груди, сексуальная дисфункция, вагинальные выделения, нарушение эякуляции, нагрубание молочных желез; *очень редкие* – приапизм. *Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния*: *очень редкие* – синдром «отмены» у новорожденных. *Другие*: *частые* – увеличение массы тела; *нечастые* – снижение массы тела, озноб, отек лица, нарушение походки, отеки (в том числе генерализованные отеки, периферические отеки, мягкие отеки), увеличение температуры тела, лихорадка, жажда, дискомфорт в области груди; *очень редкие* – гипотермия. *Лабораторные тесты: нечастые* – увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение активности ферментов печени, увеличение активности трансаминаз, увеличение концентрации холестерина в крови, увеличение концентрации триглицеридов в крови. Информация о дозозависимых побочных эффектах приведена в таблице 1. **Таблица 1.** Побочные эффекты, зарегистрированные у ≥2% взрослых пациентов с шизофренией, получающих препарат Инвега® в клинических исследованиях.

Старая редакция

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
синусовая аритмия	2	1	1	<1	0
ортостатическая гипотензия	2	1	2	4	1
Желудочно-кишечные нарушения					
рвота	2	3	4	5	5
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

Новая редакция

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 расстройства	5	2	7	7	2
сонливость	5	3	7	5	3
акатизия	4	3	8	10	4
тремор	3	3	4	3	3
гипертония	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 органов зрения					
Окулогирные кризы	0	0	2	0	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
синусовая аритмия	2	1	1	<1	0
ортостатическая гипотензия	2	1	2	4	1
Желудочно-кишечные нарушения					
рвота	2	3	4	5	5
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					

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.	астения 2 <1 2 2 1 утомление 2 1 2 2 1
Пожилые пациенты В клинических исследованиях, проведенных с участием пожилых пациентов с шизофренией, профиль безопасности препарата был такой же, как и для более молодых пациентов. Препарат Инвега® не был изучен у больных пациентах с деменцией. В исследованиях с другими антипсихотическими препаратами были отмечены увеличение риска смерти и цереброваскулярных нарушений. Другие зафиксированные случаи *Экстрапирамидный симптом* В проведенных клинических исследованиях не было различий при приеме плацебо, дозировки 3 мг и дозировки 6 мг. Дозозависимые экстрапирамидные симптомы были зафиксированы при приеме высоких доз препарата Инвега® (9 мг и 12 мг). При клинических исследованиях шизоаффективных расстройств, случаи экстрапирамидного синдрома были выявлены при более высоких дозах препарата Инвега®, чем при приеме плацебо у всех групп пациентов без явной взаимосвязи с дозировками. Экстрапирамидные расстройства включали объединенный анализ и следующие симптомы: дискинезия, дистония,	**Таблица 2.** Побочные эффекты, зарегистрированные у ≥2% подростков (12-17 лет) с шизофренией, получающих препарат Инвега® в клинических исследованиях. **Система органов / Побочные эффекты** — **1,5 мг 1 раз в день**; **3 мг 1 раз в день**; **6 мг 1 раз в день**; **12 мг 1 раз в день**; **Плацебо** **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы** тахикардия 0 6 9 6 0 **Нарушения со стороны органов зрения** нечеткость зрительного восприятия 0 0 0 3 0 **Желудочно-кишечные нарушения** сухость во рту 0 0 0 3 2 гиперсаливация 2 6 2 0 0 отек языка 0 0 0 3 0 рвота 0 6 11 3 10 **Общие нарушения** астения 0 0 2 3 0 усталость 4 0 2 3 0 **Инфекции** назофарингит 4 0 4 0 2 **Лабораторные тесты** увеличение массы тела 7 6 2 3 0 **Нарушения со стороны нервной системы** акатизия 4 6 11 17 0 головокружение 2 6 2 3 0 экстрапирамидные расстройства 4 19 18 23 0 головная боль 9 6 4 14 4 летаргия 0 0 0 3 0 сонливость 9 13 20 26 4 паралич языка 0 0 0 3 0

Старая редакция	Новая редакция
гиперкинезия, паркинсонизм и тремор. *Увеличение массы тела* В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией, сравнивалось соотношение случаев повышения массы тела более чем на 7% от постоянной массы тела. Приблизительно одинаковое соотношение было выявлено при приеме препарата Инвега® 3 мг и 6 мг в сравнении с плацебо и более высокая вероятность увеличения массы тела была выявлена для препарата Инвега® 9 мг и 12 мг в сравнении с плацебо. В клинических исследованиях у пациентов с шизоаффективными расстройствами, у более высокого процента пациентов, принимавших препарат Инвега® (5%), было отмечено повышение массы тела более 7% в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо (1%). В этом исследовании 27 пациентов разделили на 2 группы, увеличение массы тела более 7% при приеме низких доз препарата Инвега® (3 мг и 6 мг), составляло 3%, для пациентов принимавших высокие дозы препарата Инвега® (9 мг и 12 мг) - 7%, и 1% в группе где пациенты принимали плацебо. *Лабораторные показатели* В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией увеличение концентрации пролактина в сыворотке, было отмечено при приеме препарата Инвега® у 67% пациентов. Побочные реакции, которые могут предполагать увеличение уровня пролактина (например, аменорея, галакторрея, гинекомастия) были отмечены более чем в 2 % случаев. Максимальное значение увеличения концентрации пролактина в сыворотке были замечены на 15-й день лечения, и оставались выше обычного уровня до окончания лечения.	**Нарушения психики** тревога 0 0 2 9 4 **Нарушения со стороны половых органов и молочной железы** аменорея 0 6 0 0 0 галактorея 0 0 4 0 0 отек молочных желез 0 0 0 3 0 **Нарушения со стороны дыхательной системы** носовое кровотечение 0 0 2 0 0 * Экстрапирамидные расстройства включают: окулогирный криз, мышечная ригидность, скелетно-мышечная ригидность, скованность в затылке, кривошея, тризм, брадикинезия, зубчатое колесо жесткости, дискинезия, дистония, экстрапирамидные расстройства, гипертония, гипокинезия, непроизвольные мышечные сокращения, паркинсонизма походки, паркинсонизм, тремор и беспокойство. Сонливость включает в себя сонливость седативный эффект и гиперсомнию. Бессонница включает в себя бессонницу и начальную бессонницу. Тахикардия включает в себя тахикардию, синусовую тахикардию, и увеличение частоты сердечных сокращений. Гипертония включает гипертонию и повышение кровяного давления. Гинекомастия включает в себя гинекомастию и набухание груди. 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

Старая редакция	Новая редакция
Классовые эффекты При приеме антипсихотических препаратов, могут встречаться следующие побочные явления увеличение интервала QT, желудочковая аритмия (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия), неожиданная и необъяснимая смерть, остановка сердца и желудочковая тахикардия по типу «пируэт» При приеме антипсихотических препаратов были выявлены случаи венозной тромбоэмболии, включая случаи эмболии легких и случаи тромбоза глубоких вен.	применении палиперидона. *Пожилые пациенты* В клинических исследованиях, проведенных с участием пожилых пациентов с шизофренией, профиль безопасности препарата был такой же, как и для более молодых пациентов. Препарат Инвега® не был изучен у больных пациентах с деменцией. В исследованиях с другими антипсихотическими препаратами были отмечены увеличение риска смерти и цереброваскулярных нарушений. У пожилых пациентов с деменцией повышен риск возникновения инсульта. <u>Другие зафиксированные случаи</u> *Экстрапирамидный симптом* В проведенных клинических исследованиях не было различий при приеме плацебо, дозировки 3 мг и дозировки 6 мг. Дозозависимые экстрапирамидные симптомы были зафиксированы при приеме высоких доз препарата Инвега® (9 мг и 12 мг). При клинических исследованиях шизоаффективных расстройств, случаи экстрапирамидного синдрома были выявлены при более высоких дозах препарата Инвега®, чем при приеме плацебо у всех групп пациентов без явной взаимосвязи с дозировками. Экстрапирамидные расстройства включали объединенный анализ и следующие симптомы: дискинезия, дистония, гиперкинезия, паркинсонизм и тремор. *Увеличение массы тела* В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией, сравнивалось соотношение случаев повышения массы тела более чем на 7% от постоянной массы тела. Приблизительно одинаковое соотношение было выявлено при приеме препарата

Старая редакция	Новая редакция
	Инвега® 3 мг и 6 мг в сравнении с плацебо и более высокая вероятность увеличения массы тела была выявлена для препарата Инвега® 9 мг и 12 мг в сравнении с плацебо. В клинических исследованиях у пациентов с шизоаффективными расстройствами, у более высокого процента пациентов, принимавших препарат Инвега® (5%), было отмечено повышение массы тела более 7% в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо (1%). В этом исследовании 27 пациентов разделили на 2 группы, увеличение массы тела более 7% при приеме низких доз препарата Инвега® (3 мг и 6 мг), составляло 3%, для пациентов принимавших высокие дозы препарата Инвега® (9 мг и 12 мг) - 7%, и 1% в группе где пациенты принимали плацебо. *Лабораторные показатели* В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией увеличение концентрации пролактина в сыворотке, было отмечено при приеме препарата Инвега® у 67% пациентов. Побочные реакции, которые могут предполагать увеличение уровня пролактина (например, аменорея, галакторрея, гинекомастия) были отмечены более чем в 2 % случаев. Максимальное значение увеличения концентрации пролактина в сыворотке были замечены на 15-й день лечения, и оставались выше обычного уровня до окончания лечения. *Классовые эффекты* При приеме антипсихотических препаратов, могут встречаться следующие побочные явления увеличение интервала QT, желудочковая аритмия (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия), неожиданная и необъяснимая смерть, остановка сердца и желудочковая

Старая редакция	Новая редакция
	тахикардия по типу «пируэт» При приеме антипсихотических препаратов были выявлены случаи венозной тромбоэмболии, включая случаи эмболии легких и случаи тромбоза глубоких вен.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Следует соблюдать осторожность при одновременномназначении препарата 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 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. 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 Р-гликопротеина. Данные *in vivo* отсутствуют, клиническая значимость неизвестна. Учитывая тот факт, что палиперидон действует преимущественно на ЦНС, его необходимо с осторожностью использовать	*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. 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 изоферментов CYP1A2, CYP2C19 или CYP3A4. 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

Старая редакция	Новая редакция
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 маловероятно. 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 взаимодействия палиперидона с пароксетином, потенциальным ингибитором	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 натрия дивалпроекса пролонгированного действия (в дозировке 500–2000 мг 1 раз в день) не влияет на фармакокинетику вальпроата. В клинических исследованиях у пациентов, принимающих постоянную дозу вальпроата, концентрация вальпроата в плазме крови не отличалась от таковой для пациентов, принимавших вместе с вальпроатом препарат Инвега® в дозировке 3–15 мг. *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-

Старая редакция	Новая редакция
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	гликопротеина. Палиперидон ограниченно метаболизируется изоферментом CYP2D6 (см. раздел «Фармакокинетика»). В исследовании на взрослых добровольцах взаимодействия палиперидона с пароксетином, потенциальным ингибитором изофермента 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

Старая редакция	Новая редакция
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 палиперидона маловероятно. *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.	катионных препаратов, не влияло на фармакокинетику палиперидона. При одновременном назначении препарата Инвега® в дозировке 12 мг 1 раз в день и таблеток натрия дивалпроекса пролонгированного 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. *Одновременное применение 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 миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая	**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 миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая

Старая редакция	Новая редакция
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. *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 и сахарный диабет* При лечении препаратом Инвега® наблюдались гипергликемия, сахарный диабет и обострение уже имеющегося сахарного диабета. Установление взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и нарушениеми обмена глюкозы осложнено повышенним риском развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией и распространенностью сахарного диабета в общей популяции. Учитывая эти факторы, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и развитием побочных действия, связанных с гипергликемией установлена не полностью. У всех пациентов необходимо проводить	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. *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 и сахарный диабет* При лечении препаратом Инвега® наблюдались гипергликемия, сахарный диабет и обострение уже имеющегося сахарного диабета. Установление взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и нарушениями обмена глюкозы осложнено повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией и распространенностью сахарного диабета в общей популяции. Учитывая эти факторы, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и развитием побочных действий, связанных с гипергликемией установлена не полностью. У пациентов с установленным диагнозом

Старая редакция	Новая редакция
клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии и сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»). *Увеличение массы тела* При лечении атипичными антипсихотиками наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить контроль массы тела пациентов. *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 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	сахарного диабета следует регулярно контролировать уровень глюкозы. Пациенты с факторами риска развития сахарного диабета (например, ожирение, семейная история диабета) должны пройти контроль уровня глюкозы в крови натощак в начале лечения и периодически во время лечения. У всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии и сахарного диабета. Пациенты, у которых при лечении атипичными – нейролептиками развиваются симптомы гипергликемии, должны пройти контроль уровня глюкозы в крови. В некоторых случаях симтомы гипергликемии исчезли при прекращении приема атипичных антипсихотических препаратов, однако для некоторых пациентов требуется антидиабетическое лечение, несмотря на прекращение приема подозреваемого препарата. *Увеличение массы тела* При лечении атипичными антипсихотиками наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить контроль массы тела пациентов. *Гиперпролактинемия* Как и другие антагонисты D_2 допаминовых рецепторов, палиперидон повышает уровень пролактина и это повышение сохраняется в течение всего приема препарата. Действие палиперидона сравнимо с таковым у рисперидона, препарата обладающего наибольшим влиянием на уровень пролактина среди других антипсихотических препаратов. Гиперпролактинемия, независимо от этиологии, может подавлять экспрессию ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормон) гипотоламуса, что приводит к снижению

Старая редакция	Новая редакция
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 палиперидона 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®. Агранулоцитоз отмечался очень редко в течение постмаркетинговых наблюдений. Пациентам, с клинически значимым уменьшением количества лейкоцитов в анамнезе или препарат-зависимой лейкопенией/нейтропенией рекомендуется проведение полного анализа крови в течение первых месяцев терапии, прекращение лечения препаратом Инвега® должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других возможных причин. Пациентам с	секреции гонадотропинов гипофизом. Это, в свою очередь, может подавлять репродуктивную функцию, ослабляя половой стероидогенез у женщин и у мужчин. У пациентов, принимавших препараты, увеличивающих уровень пролактина, были зарегистрированы галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция. Продолжительная гиперпролактинемия, ассоциированная с гипогонадизмом может привести к снижению плотности костной ткани у женщин и у мужчин. Исследования на культурах тканей *in vitro* показали, что примерно одна треть случаев рака молочной железы у людей пролактин-зависима. Это следует учитывать при назначении препаратов, повышающих уровень пролактина, пациентам с выявленным ранее раком молочной железы. Клинические и эпидемиологические исследования, проведенные до настоящего времени, не показали связи между приемом атипичных антипсихотических препаратов и образованием опухолей у людей. Однако имеющиеся данные слишком ограничены, чтобы делать окончательные выводы. *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,

Старая редакция	Новая редакция
клинически значимой нейтропенией рекомендуется наблюдаться на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции и начинать лечение немедленно, при возникновении таких симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее 1 х 109/л) должны прекратить применение препарата Инвега® до тех пор пока количество лейкоцитов не нормализуется.	обезвоживание, гиповолемия и терапия антигипертензивными препаратами).
Венозная тромбоэмболия	*Регуляция температуры тела*
При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоэмболии, все возможные факторы риска должны быть выявлены до и во время лечения препаратом Инвега® и должны быть предприняты предупреждающие меры.	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, обезвоживание организма, воздействие высоких внешних температур или одновременное применение препаратов с антихолинергической активностью.
Условия, приводящие к уменьшению нахожденияпрепарата в ЖКТ	*Противорвотный эффект*
Условия, приводящие к уменьшению нахождения препарата в ЖКТ, например, болезни, связанные с хронической диареей, могут вызвать уменьшение всасывания палиперидона.	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.
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	*Приапизм*
	Препараты, обладающие альфа-адреноблокирующими эффектами, могут вызывать приапизм. В постмаркетинговых исследованиях палиперидона 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	уменьшения риска передозировки. *Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз* Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении антипсихотических средств, в том числе при применении препарата Инвега®. Агранулоцитоз отмечался очень редко в течение постмаркетинговых наблюдений. Пациентам, с клинически значимым уменьшением количества лейкоцитов в анамнезе или препарат-зависимой лейкопенией/нейтропенией рекомендуется проведение полного анализа крови в течение первых месяцев терапии, прекращение лечения препаратом Инвега® должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других возможных причин. Пациентам с клинически значимой нейтропенией рекомендуется наблюдаться на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции и начинать лечение немедленно, при возникновении таких симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее 1×10^9/л) должны прекратить применение препарата Инвега® до тех пор пока количество лейкоцитов не нормализуется. *Венозная тромбоэмболия* При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоэмболии, все возможные факторы риска должны быть выявлены до и во время лечения препаратом Инвега® и должны быть предприняты

Старая редакция	Новая редакция
	предупреждающие меры. *Интраоперационный синдром дряблой радужки (ИСДР)* ИСДР наблюдался во время проведения оперативного вмешательства по поводу наличия катаракты у пациентов, получающих терапию препаратами группы антагонистов α_1-адренорецепторов. ИСДР увеличивает риск возникновения осложнений, связанных с органом зрения, во время и после проведения операционного вмешательства. Врач, проводящий такую операцию, должен быть заблаговременно проинформирован о том, что пациент принимал или принимает в настоящее время препараты, обладающие активностью антагонистов α_1-адренорецепторов. Потенциальная польза отмены терапии антагонистами α_1-адренорецепторов перед оперативным вмешательством не установлена, и должна оцениваться с учетом рисков, связанных с отменой терапии антипсихотическими препаратами. *Беременность и уход за ребёнком* Пациент должен уведомить своего врача о беременности или её планировании во время лечения препаратом Инвега®. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Инвега® кормящим матерям. (см. раздел «Применение при беременности и лактации»). *Употребление алкоголя* Пациенты должны избегать употребления алкоголя во время лечения препаратом Инвега®. *Условия, приводящие к уменьшению нахождения препарата в ЖКТ* Условия, приводящие к уменьшению нахождения препарата в ЖКТ, например, болезни, связанные с хронической диареей,

Старая редакция	Новая редакция
	могут вызвать уменьшение всасывания палиперидона. Таблетки Инвега®, производятся с использованием технологии осмотического высвобождения действующего вещества, 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 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 О.В. Заборова