

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

Палиперидон, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой
Палиперидон, 6 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой
Палиперидон, 9 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палиперидон.

Палиперидон, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 3 мг палиперидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Палиперидон, 6 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 6 мг палиперидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Палиперидон, 9 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 9 мг палиперидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

Палиперидон, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые оболочкой от белого до почти белого цвета.

Палиперидон, 6 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые оболочкой от желтого до светло-коричневого с желтоватым оттенком цвета.

Палиперидон, 9 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые оболочкой розового цвета.

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

- Шизофрения, в том числе в фазе обострения, у взрослых пациентов 18 лет и старше.
- Профилактика обострений шизофрении у взрослых пациентов 18 лет и старше.
- 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 18 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Палиперидон следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения заболеваний, при которых препарат Палиперидон показан к применению.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза 6 мг 1 раз в сутки. 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 1 раз в сутки при шизофрении;
- 6–12 мг 1 раз в сутки при шизоаффективных расстройствах.

Коррекция дозы

Шизофрения

Наблюдается общая тенденция к усилению эффекта при применении больших доз препарата.

Если увеличение дозы необходимо, рекомендуется повышать дозу на 3 мг в сутки с интервалами более 5 суток.

Шизоаффективные расстройства

Увеличение дозы, если оно необходимо, должно проводиться только после оценки клинического состояния больного.

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.

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.

Особые группы пациентов

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

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 50 , но < 80 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 3 мг 1 раз в сутки. Эта доза может быть увеличена до 6 мг 1 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 через день и может быть повышена до 3 мг 1 раз в сутки после повторного клинического обследования.

Применение препарата Палиперидон у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин не изучалось, в связи с чем, не рекомендуется назначать препарат этим пациентам.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов со слабой или средней степенью нарушений функции печени не требуется снижения дозы.

Применение препарата Палиперидон у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) рекомендуются те же дозы препарата, что и для 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 нарушением функции почек»). Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пожилых пациентов с деменцией в связи с повышенным риском возникновения инсульта.

Эффективность и безопасность препарата Палиперидон у пациентов старше 65 лет при шизоаффективных расстройствах не изучалась.

Дети

Шизофрения

Дети до 12 лет

Эффективность и безопасность лекарственного препарата Палиперидон для лечения шизофрении у детей младше 12 лет не изучалась.

Подростки 12–17 лет

Рекомендуемая доза для лечения шизофрении у подростков 12–17 лет составляет 3 мг 1 раз в сутки.

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

Дети до 18 лет

Эффективность и безопасность лекарственного препарата Палиперидон для лечения шизоаффективных расстройств у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Способ применения

Внутрь, 1 раз в сутки, утром, независимо от приема пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к палиперидону, рисперидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Судорожные состояния в анамнезе и заболевания, снижающие порог судорожной готовности

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

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

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

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 палиперидон.

Поздняя дискинезия/ экстрапирамидные симптомы

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.

Экстрапирамидные симптомы и психостимуляторы

Следует соблюдать особую осторожность при совместном применении психостимуляторов (например, метилфенидата) с палиперидоном, поскольку при корректировке дозы одного или обоих препаратов могут возникать экстрапирамидные симптомы.

Удлинение интервала QT

Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Палиперидон 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 Палиперидон 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 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 натошак 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 симптомы 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 D₂ допаминовых рецепторов, палиперидон повышает уровень пролактина и это повышение сохраняется в течение всего периода 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) гипоталамуса, что приводит к снижению секреции гонадотропинов гипофизом. Это, в свою очередь, может подавлять репродуктивную функцию, ослабляя половой стероидогенез у женщин и у мужчин. У пациентов, принимавших препараты, увеличивающие 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, 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 применение препаратов с антихолинергической активностью.

Противорвотный эффект

В доклинических исследованиях был выявлен противорвотный эффект палиперидона. Этот эффект 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 Палиперидон должен выписываться в минимальном количестве таблеток для уменьшения риска передозировки.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении антипсихотических средств, в том числе при применении препарата Палиперидон. Агранулоцитоз отмечался очень редко в постмаркетинговых наблюдениях. 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 Палиперидон 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 $1 \times 10^9/\text{л}$) должны прекратить применение препарата Палиперидон до тех пор, пока количество лейкоцитов не нормализуется.

Венозная тромбоземболия

При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбоземболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоземболии, все возможные факторы риска должны быть выявлены до и во время лечения препаратом Палиперидон и должны быть предприняты 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 оперативного 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.

Пожилые пациенты с деменцией

Эффективность и безопасность палиперидона не оценивали у пожилых пациентов с деменцией. Мета-анализ 17 плацебо-контролируемых исследований показал, что у пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные антипсихотические препараты, такие как рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, наблюдался более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Среди получавших рисперидон пациентов смертность составила 4% по сравнению с 3,1% среди

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

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

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

Условия, приводящие к уменьшению нахождения препарата в ЖКТ

Условия, приводящие к уменьшению нахождения препарата в ЖКТ, например, болезни, связанные с хронической диареей, могут вызвать уменьшение всасывания палиперидона. Таблетки Палиперидон 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.

Беременность, планирование беременности и период ухода за ребенком

Пациент должен уведомить своего врача о беременности или ее планировании во время лечения препаратом (см. раздел 4.6).

Употребление алкоголя

Пациенты должны избегать употребления алкоголя во время лечения препаратом.

Вспомогательные вещества

Препарат Палиперидон содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Палиперидон 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 CYP1A2, 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 P-гликопротеина.

Данные *in vivo* отсутствуют, клиническая значимость неизвестна.

Учитывая тот факт, что палиперидон действует преимущественно на ЦНС, его необходимо с осторожностью использовать в комбинациях с другими препаратами центрального действия и с алкоголем. Палиперидон может нейтрализовать действие леводопы и других 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 Палиперидон 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 Палиперидон 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 CYP206 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, вместе с тем, нет доказательств того, что эти изоферменты играют значимую роль в метаболизме палиперидона *in vitro* или *in vivo*. Исследования *in vitro* показали, что палиперидон является субстратом P-гликопротеина.

Палиперидон ограниченно метаболизируется изоферментом CYP2D6 (см. раздел 5.2). 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 C_{max} 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 Палиперидон в дозировке 12 мг 1 раз в день и таблеток натрия дивалпрокса пролонгированного действия (2 таблетки по 500 мг 1 раз в день) наблюдалось увеличение C_{max} и AUC палиперидона на 50%. Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата Палиперидон при одновременном назначении с вальпроатом на основании клинической оценки пациента.

Рисперидон

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.

Психостимуляторы

Одновременное применение палиперидона с психостимуляторами (например, метилфенидатом) может привести к появлению экстрапирамидных симптомов при корректировке дозы одного или обоих препаратов.

С алкоголем

Учитывая преимущественное действие палиперидона на центральную нервную систему (ЦНС), применение с алкоголем может привести к нежелательным реакциям со стороны ЦНС. Пациенты должны избегать употребления алкоголя во время лечения препаратом Палиперидон.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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 ретроспективном наблюдательном когортном исследовании, проведенном с использованием базы данных обращений за медицинской помощью США, сравнивался риск врожденных аномалий у детей, которые родились у женщин, получавших и не получавших антипсихотические препараты в первом триместре беременности. В этом исследовании не проводилось отдельной оценки палиперидона, активного метаболита рисперидона. Риск врожденных аномалий для рисперидона после коррекции по влияющим переменным, доступным в базе данных, был повышен по сравнению с отсутствием применения антипсихотических препаратов (относительный риск = 1,26, 95% ДИ от 1,02 до 1,56). Не выявлен биологический механизм, объясняющий эти изменения, а в доклинических исследованиях тератогенных эффектов не наблюдалось. На основании результатов одного наблюдательного исследования не установлена причинно-следственная связь между внутриутробным воздействием рисперидона и врожденными аномалиями.

При введении лабораторным животным больших доз палиперидона отмечалось незначительное увеличение внутриутробной смертности; при этом вводимые большие дозы были токсичны и для материнских особей. У детёнышей не отмечалось нежелательных эффектов при значениях экспозиции, в 20—34 раза превышающих максимально возможные у человека.

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 агитацию, 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.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, развивающимися на фоне приёма палиперидона являются:

- анафилактическая реакция, гиперчувствительность – нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);
- злокачественный нейролептический синдром – нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$) (см. также раздел 4.4);
- эмболия лёгочной артерии – очень редко ($< 1/10\ 000$);
- синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз – частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже указаны нежелательные эффекты, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	часто	инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит
	нечасто	инфекции мочевыводящих путей, акародерматит, бронхит, воспаление подкожной жировой клетчатки, цистит, инфекции уха, грипп, опихомикоз, пневмония, инфекции дыхательных путей, синусит, тонзиллит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	нечасто	анемия, снижение гематокрита, нейтропения, снижение количества лейкоцитов
	редко	тромбоцитопения
	очень редко	агранулоцитоз
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	нечасто	анафилактическая реакция, гиперчувствительность
<i>Эндокринные нарушения</i>	нечасто	гиперпролактинемия
	очень редко	неадекватная секреция антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	нечасто	увеличение активности креатинфосфокиназы, анорексия, гипергликемия
	редко	сахарный диабет, гипогликемия, водная интоксикация
	очень редко	диабетический кетоацидоз
<i>Психические нарушения</i>	часто	бессонница (в том числе начальная и средняя бессонница), мания
	нечасто	«кошмарные» сновидения, нарушения сна, депрессия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	очень редко	кататония, сомнамбулизм
	частота неизвестна	расстройство пищевого поведения во время ночного сна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	очень часто	головная боль
	часто	акатизия, дистония, дизартрия, повышение мышечного тонуса, паркинсонизм, седативный эффект, сонливость, тремор, слюнотечение
	нечасто	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.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	нечасто	конъюнктивит, сухость глаз, фотофобия, слезотечение
	частота неизвестна	синдром дряблой радужки (интраоперационный)
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	нечасто	боль в ушах, вертиго, звон в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	нечасто	брадикардия, ощущение сердцебиения, атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, изменения на ЭКГ, увеличение интервала QT
	редко	фибрилляция предсердий
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	нечасто	ишемия, «приливы» крови, повышение артериального давления, снижение артериального давления
	очень редко	тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	нечасто	боль в глоточно-гортанной области, заложенность носа, кашель, одышка, гипервентиляция легких, свистящее дыхание
	редко	синдром апноэ во сне
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	часто	тошнота, диарея, запор, дискомфорт в верхнем отделе живота, диспепсия, повышенный аппетит

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	нечасто	пониженный аппетит, воспаление губы, дисфагия, недержание кала, непроходимость тонкой кишки, метеоризм, гастроэнтерит, отек языка, зубная боль, дисгевзия
	очень редко	панкреатит, кишечная непроходимость
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	очень редко	желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	нечасто	сыпь, зуд, акне, сухость кожи, экзема, эритема, себорейный дерматит, обесцвечивание кожи
	редко	отек Квинке, алопеция
	частота неизвестна	синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	часто	миалгия, скелетно-мышечная боль
	нечасто	мышечные спазмы, боль в спине, артралгия, скованность в суставе, опухание сустава, мышечная слабость, боль в шее
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	нечасто	дизурия, поллакиурия, недержание мочи, задержка мочевого выделения
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>	очень редко	синдром «отмены» у новорожденных
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	нечасто	снижение либидо, аноргазмия, выделения из сосков, эректильная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла, дискомфорт в груди, сексуальная дисфункция, вагинальные выделения, нарушение эякуляции, нагрубание молочных желез
	очень редко	приапизм
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	часто	увеличение массы тела
	нечасто	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 редко	гипотермия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	нечасто	увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение активности ферментов печени, увеличение активности трансаминаз, увеличение концентрации холестерина в крови, увеличение концентрации триглицеридов в крови

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с рисперидоном

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, однако по профилю высвобождения и фармакокинетическим характеристикам палиперидон значительно отличается от лекарственных форм рисперидона для приема внутрь с немедленным высвобождением. Нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении рисперидона, могут наблюдаться при применении палиперидона.

Дозозависимые нежелательные реакции

Дозозависимые нежелательные реакции, которые были зарегистрированы в клинических исследованиях палиперидона с частотой $\geq 2\%$ у взрослых пациентов с шизофренией, включали:

Системно-органный класс/ Нежелательные реакции	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 %
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
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
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
Окулогирные кризы	0	0	2	0	0
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
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
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
ортостатическая гипотензия	2	1	2	4	1
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
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
<i>Общие нарушения</i>					
астения	2	<1	2	2	1
утомление	2	1	2	2	1

* 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, 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.

Экстрапирамидные расстройства

В клинических исследованиях не было выявлено различий при приеме плацебо, доз палиперидона 3 мг и 6 мг. Дозозависимые экстрапирамидные симптомы были зафиксированы при приеме высоких доз палиперидона (9 мг и 12 мг). При клинических исследованиях шизоаффективных расстройств случаи экстрапирамидного синдрома были выявлены при применении более высоких доз препарата по сравнению с плацебо для всех групп пациентов без явной связи с дозой палиперидона. 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 палиперидона в дозах 3 мг и 6 мг по сравнению с плацебо, более высокая вероятность увеличения массы тела была выявлена при приеме палиперидона в дозах 9 мг и 12 мг по сравнению с плацебо. В клинических исследованиях у пациентов с шизоаффективными расстройствами у более высокого процента пациентов, которые принимали палиперидон (5%) было отмечено повышение массы тела более 7% по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо (1%). 27 пациентов разделили на группы. Увеличение массы тела более 7% при приеме низких доз палиперидона (3 мг и 6 мг) составило 3%, для пациентов, принимавших высокие дозы палиперидона (9 мг и 12 мг) – 7%, и 1% в группе пациентов, которые получали плацебо.

Лабораторные показатели

В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией увеличение концентрации пролактина в плазме крови было отмечено при приеме палиперидона у 67% пациентов. Нежелательные реакции, которые могут быть связаны с повышением концентрации пролактина, например, аменорея, галакторея, гинекомастия, были отмечены более чем в 2% случаев. Максимальные значения увеличения концентрации пролактина в плазме были выявлены на 15-й день лечения и сохранялись выше обычного уровня до окончания лечения.

Классовые нежелательные реакции

При приеме антипсихотических препаратов могут встречаться следующие побочные явления (классовые нежелательные реакции): увеличение интервала QT, желудочковая аритмия (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия), неожиданная и необъяснимая смерть, остановка сердца и желудочковая тахикардия по типу «пируэт», венозная тромбоэмболия, включая случаи эмболии легких и случаи тромбоза глубоких вен.

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях, проведенных с участием пожилых пациентов с шизофренией, профиль безопасности палиперидона был такой же, как и для более молодых пациентов. Палиперидон не был изучен у пациентов с деменцией. В исследованиях с другими антипсихотическими препаратами было отмечено увеличение риска смерти и цереброваскулярных нарушений. У пожилых пациентов с деменцией повышен риск возникновения инсульта.

Дети

Дозозависимые нежелательные реакции, которые были зарегистрированы в клинических исследованиях палиперидона с частотой $\geq 2\%$ у подростков (12–17 лет) с шизофренией, включали:

Системно-органный класс/ Нежелательные реакции	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 %
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
тахикардия	0	6	9	6	0
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
нечеткость зрительного восприятия	0	0	0	3	0
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
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
<i>Общие нарушения</i>					
астения	0	0	2	3	0
усталость	4	0	2	3	0
<i>Инфекции</i>					
назофарингит	4	0	4	0	2
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
увеличение массы тела	7	6	2	3	0
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
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
<i>Психические нарушения</i>					
тревога	0	0	2	9	4
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
аменорея	0	6	0	0	0
галакторея	0	0	4	0	0
отек молочных желез	0	0	0	3	0
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
носовое кровотечение	0	0	2	0	0

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В целом, 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. Двухнаправленная тахикардия и фибрилляция желудочков наблюдалась при передозировке пероральным палиперидоном. При острой передозировке необходимо учитывать возможность токсического действия нескольких препаратов. При оценке терапевтических потребностей пациента и эффективности купирования передозировки необходимо помнить о том, что Палиперидон является препаратом с пролонгированным высвобождением действующего вещества.

Лечение

Специфического антидота палиперидона не существует. Необходимо осуществлять общепринятые поддерживающие меры. Следует обеспечить и поддерживать хорошую проходимость дыхательных путей, а также адекватную оксигенацию и вентиляцию. Необходимо сразу же организовать мониторинг сердечно-сосудистой деятельности (ЭКГ-мониторинг с целью выявления возможных аритмий). Артериальную гипотензию и коллаптоидные состояния купируют внутривенным введением плазмозамещающих растворов и/или симпатомиметических средств. В определенных ситуациях показано введение активированного угля и слабительных средств.

При возникновении тяжелых экстрапирамидных симптомов необходимо вводить м-холиноблокаторы. Наблюдение за состоянием пациента и мониторинг основных физиологических функций необходимо продолжать до полного устранения последствий передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AX13

Механизм действия

Палиперидон – это центрально действующий антагонист дофаминовых D₂-рецепторов, обладающий также высоким антагонизмом в отношении серотониновых 5-HT₂-рецепторов.

Кроме того, палиперидон является антагонистом альфа₁- и альфа₂-адренергических рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов. Палиперидон не обладает аффинитетом к холинергическим, мускариновым, а также бета₁- и бета₂-адренергическим рецепторам. Фармакологическая активность (+) и (-)-энантиомеров палиперидона одинакова в качественном и количественном отношениях.

Фармакодинамические эффекты

Антипсихотическое действие обусловлено блокадой D₂-дофаминергических рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические антипсихотики (нейролептики).

Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину может уменьшать склонность к экстрапирамидным побочным действиям и расширять терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и продуктивных симптомов шизофрении. Палиперидон оказывает влияние на структуру сна: уменьшает латентный период до засыпания, уменьшает число пробуждений после засыпания, увеличивает общую продолжительность сна, увеличивает время сна и повышает индекс качества сна. Оказывает противорвотное действие, может вызывать увеличение концентрации пролактина в плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема одной дозы препарата концентрация палиперидона в плазме стабильно возрастала, и максимальная концентрация (C_{max}) достигалась спустя 24 ч. 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 Палиперидон 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 площадей 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 натошак. 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 натошак. Таким образом, наличие или отсутствие в желудке пищи во время приема палиперидона может изменять концентрацию палиперидона в плазме крови.

Распределение

Палиперидон быстро распределяется в тканях и жидкостях организма. Кажущийся объем распределения – 487 л. Степень связывания с белками плазмы составляет 74%.

Палиперидон связывается преимущественно с альфа1-кислым гликопротеином и альбумином.

Биотрансформация

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 варьируется, популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий кажущегося клиренса палиперидона у пациентов с активным метаболизмом субстратов изофермента CYP2D6 и у пациентов со слабым метаболизмом 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.

Исследования *in vitro* показали, что палиперидон является субстратом Р-гликопротеина и в высоких концентрациях слабо его ингибирует. Данные *in vivo* отсутствуют, клиническая значимость неизвестна.

Элиминация

Через 1 неделю после приема одной стандартной таблетки, содержащей 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.

Конечный период полувыведения палиперидона составляет около 23 ч.

Печеночная недостаточность

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 Палиперидон у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

Почечная недостаточность

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 составлял 23 ч.

Лица пожилого возраста

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 Палиперидон 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.

Раса

Изменений доз для пациентов различной расовой принадлежности не требуется.

Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие расовых различий в фармакокинетики палиперидона при применении препарата Палиперидон. Не обнаружено различий в фармакокинетики в исследованиях на японцах и европеоидах.

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 фармакокинетики 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.

Дети

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Палиперидон, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Ядро

Лактоза безводная

Гипромеллоза (Methocel K4M Premium CR)

Макрогол (полиэтиленоксид)

Магния стеарат

Оболочка пролонгированного высвобождения

Этилцеллюлоза

Гипромеллоза (Methocel E3 Premium LV)

Триэтилцитрат

Тальк

Пленочная оболочка

Пленочное покрытие Опадрай белый 03B58625

Гипромеллоза (HPMC 2910) (E464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол (PEG) (E1521)

Палиперидон, 6 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Ядро

Лактоза безводная

Гипромеллоза (Methocel K4M Premium CR)

Макрогол (полиэтиленоксид)

Смесь красителей желтая (PB-520006)*

Магния стеарат

Оболочка пролонгированного высвобождения

Этилцеллюлоза

Гипромеллоза (Methocel E3 Premium LV)

Триэтилцитрат

Тальк

Пленочная оболочка

Пленочное покрытие Опадрай желтый 03B520044

Гипромеллоза (HPMC 2910) (E464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол (PEG) (E1521)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Палиперидон, 9 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Ядро

Лактоза безводная

Гипромеллоза (Methocel K4M Premium CR)

Макрогол (полиэтиленоксид)

Смесь красителей красная (PB-24916)**

Магния стеарат

Оболочка пролонгированного высвобождения

Этилцеллюлоза

Гипромеллоза (Methocel E3 Premium LV)

Триэтилцитрат

Тальк

Пленочная оболочка

Пленочное покрытие Опадрай розовый 03B540007

Гипромеллоза (HPMC 2910) (E464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол (PEG) (E1521)

Краситель железа оксид красный (E172)

* Смесь красителей желтая (PB-520006):

Краситель железа оксид желтый (E172)

Лактозы моногидрат

Краситель железа оксид красный (E172)

** Смесь красителей красная (PB-24916):

Лактозы моногидрат

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка/банка в пачке) для того, чтобы защитить от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на предприятии «Эмкюр Фармасьютикалз Лимитед», Индия

Упаковка ин-балк.

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 контурных ячейковых упаковок помещают в коробку из картона. На коробку наклеивают этикетку из бумаги. Картонные коробки помещают в групповую упаковку.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток вместе с двумя пакетиками силикагеля помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный навинчиваемой крышкой полимерной из полиэтилена, снабженной механизмом для защиты от детей. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

При производстве на предприятии АО «Фармасинтез», Россия

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток вместе с двумя пакетиками силикагеля помещают в банку полимерную из полиэтилена с крышкой полимерной из полиэтилена натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 4 или 8 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, самоклеящаяся. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. Дополнительно на пачку наклеивают два прозрачных фиксирующих стикера. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, самоклеящаяся. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3.

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»,

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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