

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

Бианли 700 мг/3.5 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Бианли 1000 мг/5.0 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палиперидон

1 мл суспензии содержит палиперидона пальмитат 312.0 мг (эквивалентно палиперидону 200.0 мг) .

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата – каждые 3.5 мл препарата Бианли содержат 21.0 мг натрия дигидрофосфата моногидрата и 18.9 мг натрия гидроксида; каждые 5.0 мл препарата Бианли содержат 30.0 мг натрия дигидрофосфата моногидрата и 27.0 мг натрия гидроксида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Бианли 700 мг/3.5 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Белая или почти белая суспензия, свободная от посторонних включений.

Бианли 1000 мг/5.0 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Белая или почти белая суспензия, свободная от посторонних включений.

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

Бианли – препарат, вводимый один раз в 6 месяцев, показан для поддерживающей терапии шизофрении у взрослых пациентов, клиническое состояние которых стабилизировано инъекционными препаратами палиперидона пальмитата с режимом дозирования 1 раз в месяц или 1 раз в 3 месяца (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Пациенты, которые получили адекватное лечение инъекционным палиперидона пальмитатом в дозах 100 мг или 150 мг с режимом дозирования 1 раз в месяц (предпочтительно в течение четырех месяцев или более) или в дозах 350 мг или 525 мг с режимом дозирования 1 раз в 3 месяца (по крайней мере 1 цикл инъекций), которым не требуется коррекция дозы, могут быть переведены на лечение 6-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом.

Дозы препарата Бианли для пациентов, принимавших адекватное лечение 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом

Препарат Бианли начинают применять вместо следующей запланированной инъекции 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата (± 7 дней). Для сохранения неизменной поддерживающей дозы рекомендуется, чтобы до начала терапии препаратом Бианли в ходе 2 последних инъекций 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата использовались одинаковые дозы. Дозировка препарата Бианли должна быть основана на дозе

предшествующей инъекции 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата согласно таблице ниже:

Дозы препарата Бианли для пациентов, принимавших адекватное лечение 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом

Если последняя доза 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата составляла	Иницирующая доза* препарата Бианли должна составлять
100 мг	700 мг
150 мг	1 000 мг

* Для доз 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата 25, 50 или 75 мг эквивалентные дозы препарата Бианли отсутствуют, поскольку данные дозы не изучены.

Дозы препарата Бианли для пациентов, принимавших адекватное лечение 3-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом

Препарат Бианли начинают применять вместо следующей запланированной инъекции 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата (± 14 дней). Дозировка препарата Бианли должна быть основана на дозе предшествующей инъекции 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата согласно таблице ниже:

Дозы препарата Бианли для пациентов, принимавших адекватное лечение 3-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом

Если последняя доза 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата составляла	Иницирующая доза* препарата Бианли должна составлять
350 мг	700 мг
525 мг	1 000 мг

* Для доз 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата 175 или 263 мг эквивалентные дозы препарата Бианли отсутствуют, поскольку данные дозы не изучены.

После введения иницирующей дозы препарата Бианли, далее препарат Бианли следует вводить посредством внутримышечной инъекции один раз каждые 6 месяцев. При необходимости допускается введение препарата максимум за 2 недели до или на протяжении 3 недель после запланированной даты (см. также раздел «Пропуск дозы»).

При необходимости коррекцию дозы препарата Бианли можно проводить каждые 6 месяцев с шагом в диапазоне от 700 мг до 1000 мг на основе индивидуальной эффективности и/или переносимости пациента. В связи с тем, что препарат Бианли обладает пролонгированными свойствами, реакция пациента на скорректированную дозу может не проявляться в течение нескольких месяцев (см. раздел 5.2). Если у пациента сохраняются клинические симптомы, их необходимо лечить в соответствии с установленной практикой.

Переход с других антипсихотических лекарственных средств

Пациентам не следует переходить непосредственно с других антипсихотических средств, так как терапию Бианли следует начинать только после стабилизации состояния пациента 1-месячным или 3-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом.

Переход с препарата Бианли на другие антипсихотические лекарственные средства

При отмене препарата Бианли следует учитывать, что он обладает свойствами пролонгированного высвобождения.

Переход с препарата Бианли на 1-месячный инъекционный палиперидона пальмитат

Для перехода с препарата Бианли на 1-месячный инъекционный палиперидона пальмитат, 1-месячный инъекционный палиперидона пальмитат следует вводить в срок, когда должна

быть введена следующая доза препарата Бианли, как показано в следующей таблице. Нет необходимости вводить начальную дозу, как указано в инструкции по медицинскому применению 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата. Последующие дозы 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата вводят с интервалом в один месяц, согласно описанию в инструкции по медицинскому применению препарата.

Дозы 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата для пациентов, переходящих с препарата Бианли

Если последняя доза препарата Бианли составляла	Начинайте лечение 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом через 6 месяцев с дозой
700 мг	100 мг
1000 мг	150 мг

Переход с препарата Бианли на 3-месячный инъекционный палиперидона пальмитат

Для перехода с препарата Бианли на 3-месячный инъекционный палиперидона пальмитат, 3-месячный инъекционный палиперидона пальмитат следует вводить в срок, когда должна быть введена следующая доза препарата Бианли, как показано в следующей таблице. Нет необходимости вводить начальную дозу, как указано в инструкции по медицинскому применению 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата. Последующие дозы 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата вводят с интервалом в 3 месяца, в соответствии с описанием в инструкции по медицинскому применению препарата.

Дозы 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата для пациентов, переходящих с препарата Бианли

Если последняя доза препарата Бианли составляла	Начинайте лечение 3-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом через 6 месяцев с дозой
700 мг	350 мг
1000 мг	525 мг

Переход с препарата Бианли на пероральные таблетки палиперидона с пролонгированным высвобождением для ежедневного приема

Для перехода с препарата Бианли на пероральные таблетки палиперидона с пролонгированным высвобождением, прием суточной дозы палиперидона должен начинаться через 6 месяцев после последней инъекции препарата Бианли и далее лечение должно продолжаться таблетками палиперидона с пролонгированным высвобождением в соответствии с описанием в таблице ниже. Следующая таблица показывает рекомендуемые режимы пересчета дозы, которые позволят пациентам, принимавшим различные дозы препарата Бианли, достичь аналогичной экспозиции палиперидона приемом таблеток палиперидона с пролонгированным высвобождением.

Если последняя доза препарата Бианли составляла	Месяцы после введения последней дозы препарата Бианли		
	6-9 месяцев	Более 9-12 месяцев	Более 12 месяцев
	Суточная доза таблеток палиперидона с пролонгированным высвобождением		
700 мг	3 мг	6 мг	9 мг
1000 мг	6 мг	9 мг	12 мг

- * Все дозы таблеток для ежедневного приема палиперидона с пролонгированным высвобождением, должны подбираться индивидуально для пациента, с учетом таких показателей, как причина переключения с препарата Бианли, реакция на предыдущее лечение палиперидоном, тяжесть психотических симптомов и/или предрасположенность к побочным эффектам.

Пропуск дозы

Интервал дозирования

Препарат Бианли необходимо вводить 1 раз в 6 месяцев. Для того чтобы избежать пропуска дозы препарата Бианли, пациенту можно ввести инъекцию за две недели до или на протяжении 3 недель после запланированной точки введения раз в 6 месяцев

Пропущенные дозы

Если очередная по расписанию доза пропущена и период после последней инъекции составляет	Действия
До 6 месяцев и 3 недель	Инъекцию препарата Бианли необходимо ввести как можно скорей и затем следовать 6-месячному расписанию введения препарата.
> 6 месяцев и 3 недель, до < 8 месяцев	Не следует вводить препарат Бианли. Рекомендуется возобновить лечение 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом, согласно указаниям в таблице ниже.
≥ 8 месяцев - ≤ 11 месяцев	Не следует вводить препарат Бианли. Рекомендуется возобновить лечение 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом, согласно указаниям в таблице ниже.
>11 месяцев	Не следует вводить препарат Бианли. Рекомендуется возобновить лечение 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом, в соответствии с рекомендациями в инструкции по медицинскому применению препарата. Возобновление приема препарата Бианли допустимо только после получения пациентом адекватного лечения 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом, предпочтительно, в течение четырех месяцев или более.

Рекомендуемый режим возобновления лечения препаратом Бианли в случае пропуска дозы > 6 месяцев и 3 недель, но < 8 месяцев

Если последняя доза препарата Бианли составляла	Введите 1-месячный инъекционный палиперидона пальмитат (в дельтовидную мышцу ^a)	Затем введите препарат Бианли (в ягодичную мышцу)
	День 1	Через 1 месяц после Дня 1
700 мг	100 мг	700 мг
1000 мг	150 мг	1000 мг

^aВыбор иглы для введения в дельтовидную мышцу в зависимости от массы тела приведен в инструкции по применению 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата

Рекомендуемый режим возобновления лечения препаратом Бианли в случае пропуска дозы ≥ 8 месяцев, но ≤ 11 месяцев

Если последняя доза препарата Бианли составляла	Введите 1-месячный инъекционный палиперидона пальмитат (в дельтовидную мышцу ^a)		Затем введите препарат Бианли (в ягодичную мышцу)
	День 1	День 8	Через 1 месяц после Дня 8
700 мг	100 мг	100 мг	700 мг
1000 мг	100 мг	100 мг	1000 мг

^aВыбор иглы для введения в дельтовидную мышцу в зависимости от массы тела приведен в инструкции по применению 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность препарата у пациентов >65 лет не установлена.

Как правило, рекомендуемая дозировка препарата Бианли для пожилых пациентов с нормальной функцией почек такая же, как для молодых взрослых пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку у пожилых пациентов есть вероятность снижения функции почек, см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» для рекомендаций по дозированию у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Хотя систематического изучения препарата Бианли у пациентов с нарушением функции почек не проводилось, концентрации перорально вводимого палиперидона в плазме у этих пациентов повышены (см. разделы 4.4 и 5.2).

У пациентов с легким нарушением функций почек (клиренс креатинина от ≥ 50 до ≤ 80 мл/мин), стабилизированных на режиме терапии 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом в дозе 100 мг или 3-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом в дозе 350 мг, могут быть переведены на препарат Бианли только в дозе 700 мг. Пациентам с легким нарушением функции почек не рекомендовано назначение препарата Бианли в дозе 1000 мг.

Препарат Бианли не рекомендуется применять у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функций почек (клиренс креатинина <50 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Бианли не изучалось у пациентов с нарушениями функции печени. На основе опыта применения перорального палиперидона, у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Так как применение палиперидона не изучалось у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, рекомендуется соблюдать осторожность (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Бианли у детей и подростков <18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Бианли предназначен только для внутримышечного введения в ягодичные мышцы. Не допускается вводить препарат никаким другим способом. Препарат должен вводить только медицинский работник. Необходимо вводить всю дозу препарата посредством однократной инъекции. Препарат следует вводить медленно, глубоко в верхний наружный

квадрант ягодичной мышцы. При возникновении дискомфорта в месте инъекции следует рассмотреть возможность чередования между двумя ягодичными мышцами для будущих инъекций (см. раздел 4.8).

Для введения препарата Бианли, независимо от массы тела, допускается использование только тонкостенных игл, входящих в комплект. Не допускается использование игл, входящих в комплект 1-месячного или 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата или других доступных в продаже игл (см. раздел *Информация для медицинских работников*). Перед введением содержимое предварительно заполненного шприца необходимо визуально проверять на наличие посторонних частиц и изменение цвета. Учитывая высокую концентрацию препарата, для получения однородной суспензии требуется соблюсти определенные этапы.

Для обеспечения однородности суспензии, очень важно, направив наконечник вверх и расслабив кисть, интенсивно встряхивать шприц движениями вверх и вниз, по меньшей мере в течение 15 секунд. Затем немного отдохнуть и снова встряхивать шприц таким же образом, используя очень быстрые движения вверх и вниз свободным запястьем в течение еще 15 секунд. После этого немедленно приступайте к инъекции препарата Бианли. Если до введения инъекции прошло более 5 минут, необходимо снова интенсивно встряхивать шприц, как описано выше, чтобы ресуспендировать лекарственный препарат (см. раздел *Информация для медицинских работников*).

Неполное введение дозы

Бианли - это высококонцентрированный препарат, требующий соблюдения определенной последовательности действий для обеспечения однородности суспензии и предотвращения засорения иглы во время инъекции. Надлежащее встряхивание может снизить вероятность того, что инъекция будет выполнена не в полном объеме. Транспортировка и хранение картонной пачки в горизонтальном положении повышает вероятность формирования однородной суспензии данного препарата, учитывая его высокую концентрацию. Следуйте инструкциям в информации, предназначенной для медицинских работников, чтобы избежать неполной инъекции.

Однако в случае неполного введения дозы не следует повторно вводить оставшуюся в шприце дозу и не следует вводить дополнительную дозу, так как сложно оценить пропорцию уже введенной дозы. Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентом и надлежащее лечение в соответствии с клиническими практиками до следующей запланированной 6-месячной инъекции препарата Бианли.

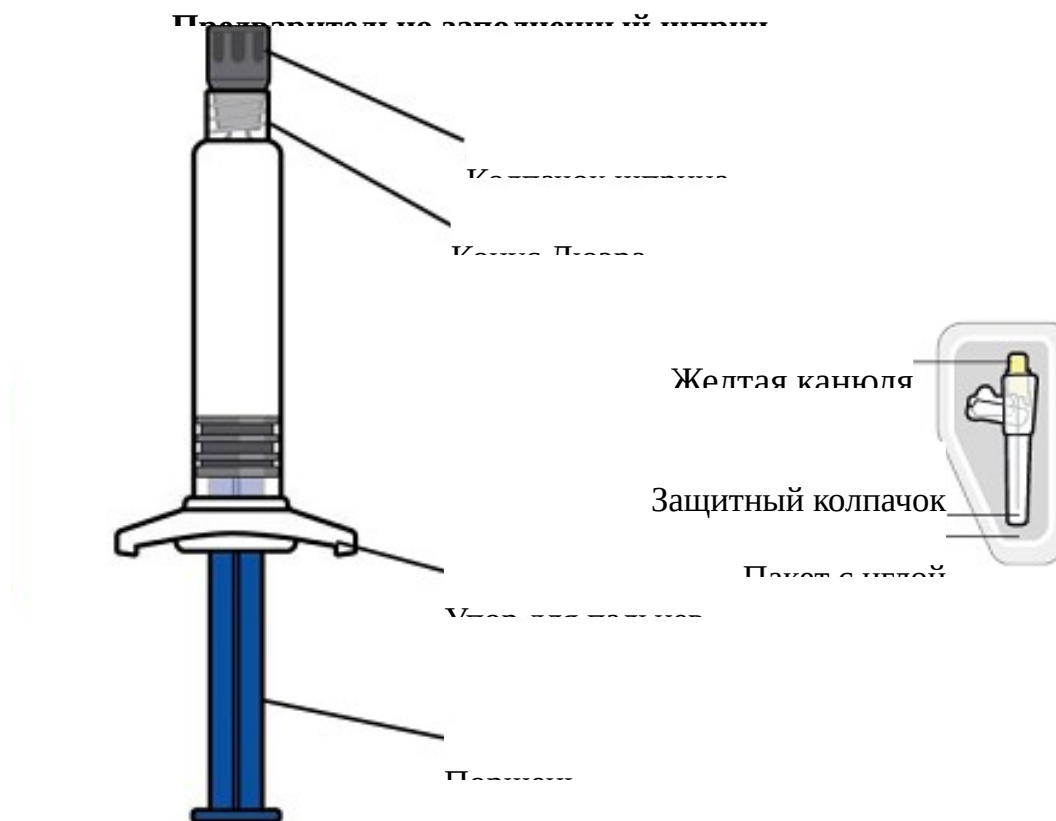
Информация для медицинских работников

Информация, приведенная ниже, предназначена только для медицинских работников; медицинский работник должен читать её в дополнение к полной инструкции по медицинскому применению препарата (общей характеристике лекарственного препарата).

Важная информация по безопасности

	ИНТЕНСИВНО встряхните шприц, держа его наконечником вверх, в течение не менее 15 секунд, немного отдохните, затем снова встряхните в течение 15 секунд.
Транспортировка и хранение 	Транспортировка и хранение картонной пачки в горизонтальном положении облегчает процесс повторного формирования суспензии, учитывая высокую концентрацию данного препарата.
Подготовка к инъекции	Препарат Бианли (суспензия палиперидона пальмитата для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением для введения 1 раз в 6 месяцев) требует более длительного и энергичного встряхивания, чем суспензия палиперидона пальмитата для внутримышечного введения пролонгированного действия для введения 1 раз в месяц. Препарат Бианли должен вводить медицинский работник посредством однократной инъекции. - Нельзя разделять дозу на несколько инъекций. Препарат Бианли предназначен только для внутримышечного введения в ягодичные мышцы. - Вводить медленно, глубоко в мышцу, во избежание попадания в кровеносный сосуд.
Режим дозирования	Препарат Бианли должен вводиться один раз каждые 6 месяцев.
Тонкостенная безопасная игла	Важно использовать только тонкостенную безопасную иглу, входящую в комплект. Данная игла предназначена для использования только с препаратом Бианли.

Содержимое упаковки



Тонкостенная безопасная игла

1. Подготовка к инъекции

Учитывая высокую концентрацию препарата, для получения однородной суспензии требуется соблюдать определенные этапы.

Всегда держать шприц таким образом, чтобы колпачок на его кончике был направлен вверх.



Чтобы получить полностью однородную суспензию, встряхивайте шприц следующим образом:

- Короткими и **ОЧЕНЬ БЫСТРЫМИ** движениями вверх, а потом вниз.
- Расслабив кисть.

Встряхивайте шприц **ОЧЕНЬ БЫСТРЫМИ** движениями в течение по крайней мере 15 секунд, после чего на короткое время остановитесь и далее вновь встряхивайте 15 секунд.

Если перед инъекцией пройдет более **5 минут**, снова встряхивайте шприц **ОЧЕНЬ БЫСТРО**, держа колпачок направленным вверх, еще на протяжении по крайней мере 30 секунд, чтобы добиться формирования однородной суспензии.

Осмотреть суспензию на предмет наличия твердых частиц



Хорошо перемешано



- Однообразная, густая, молочно-белая суспензия
- Допускается присутствие пузырьков воздуха

Перемешано недостаточно

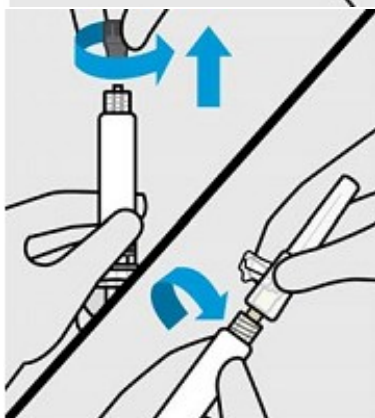
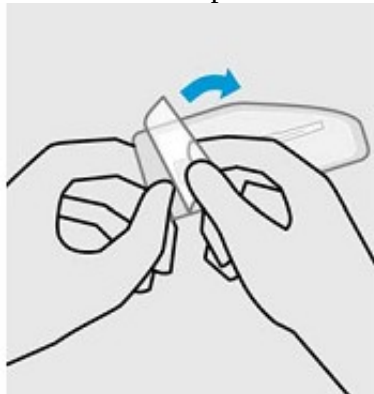


СТОП

- Препарат в твердой форме на стенках и верхней части шприца
- Неравномерное перемешивание

- Легкоподвижная жидкость

Препарат может образовывать сгустки. В таком случае встряхните шприц, держа колпачок направленным вверх, ИНТЕНСИВНО в течение 15 секунд, остановитесь, после чего встряхивайте еще 15 секунд.



Откройте упаковку с иглой

Отогните защитный слой на пакете.

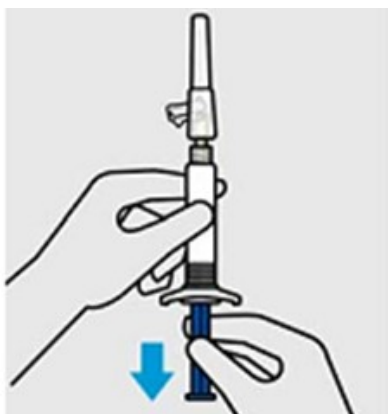
Разместите пакет с находящейся внутри иглой на чистую поверхность.

Снимите колпачок на кончике шприца и присоедините иглу

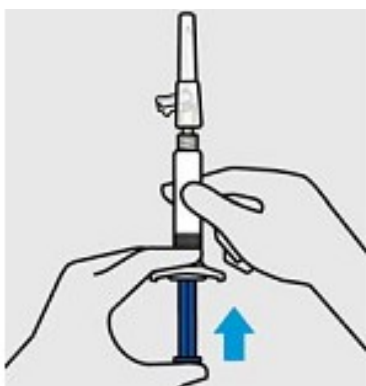
1. Удерживайте шприц таким образом, чтобы кончик с колпачком был направлен вверх.
2. Поверните и потяните колпачок.
3. Удерживайте шприц за конус Люэра (место прикрепления иглы).
4. Осторожным вращательным движением по часовой стрелке подсоедините к нему безопасную иглу.

Используйте только ту иглу, которая входит в состав комплекта.

1. Потяните поршень назад.
2. Удерживайте шприц в вертикальном положении.
3. Осторожно потяните поршень назад, чтобы очистить кончик шприца от твердых частичек. Это облегчит нажатие на поршень во время инъекции.



Удалите воздух, аккуратно нажимая на поршень шприца до появления капли жидкости на кончике иглы.



2. Осторожно введите содержимое целиком и убедитесь в полном введении.

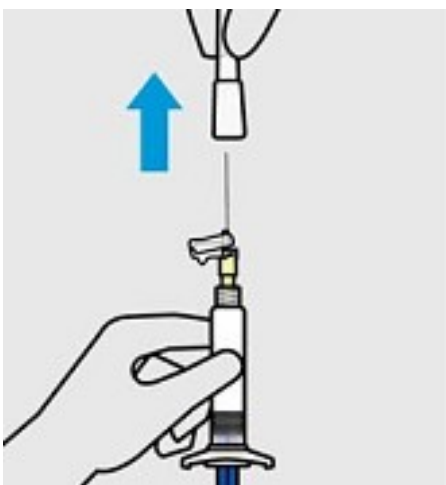


Выберите и очистите место для инъекции в верхнем наружном квадранте ягодицы.

НЕ вводите препарат никаким другим способом.

Протрите место инъекции тампоном со спиртом и дайте ему высохнуть.

Не трогайте, не обмахивайте и не обдувайте место инъекции после того, как вы его очистили.



Снимите защитный колпачок с иглы

Прямым движением снимите защитный колпачок с иглы.

Не поворачивайте защитный колпачок, поскольку это может ослабить фиксацию иглы на шприце.



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 24.04.2025 № 10939

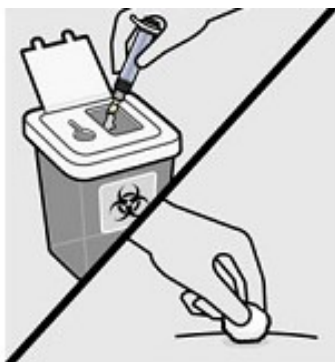
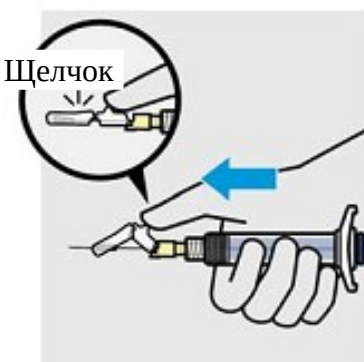
Медленно введите инъекцию и убедитесь в ее выполнении.

Медленным, твердым и равномерным усилием нажмите на поршень **до конца**. Это займет примерно 30-60 секунд.

Продолжайте нажимать на поршень, если вы отметите сопротивление. Это является нормальным.

Пока игла остается в мышце, убедитесь в том, что введено все содержимое шприца.

Выньте иглу из мышцы.



3. После инъекции зафиксируйте иглу

После завершения инъекции закрепите иглу в безопасном устройстве с помощью большого пальца или надавив на плоскую поверхность. Игла считается зафиксированной после того, как вы услышите «щелчок».

Проведите надлежащую утилизацию и проверьте место инъекции.

Шприц необходимо утилизировать в контейнер для острых предметов. В месте инъекции может быть небольшое количество крови или жидкости. Приложите ватный тампон или марлевую салфетку пока кровотечение не остановится.

Не трите место инъекции.

При необходимости заклейте пластырем.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, рисперидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- дети (см. выше)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у пациентов, находящихся в сильном возбужденном или в тяжелом психотическом состоянии

Препарат Бианли не следует применять для лечения состояния острого возбуждения или тяжелых психотических состояний, когда требуется немедленный контроль симптомов.

Интервал QT

Следует проявлять осторожность при назначении палиперидона пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с генетической предрасположенностью к синдрому удлинённого интервала QT, а также при совместном применении с другими лекарственными препаратами, способными удлинять интервал QT.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При применении палиперидона сообщалось о случаях развития, злокачественного нейролептического синдрома, характеризующегося гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением уровня сывороточной креатинфосфокиназы. Дополнительные клинические признаки могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента развиваются признаки или симптомы, указывающие на ЗНС, прием палиперидона, необходимо прекратить. Следует учитывать пролонгированное высвобождение препарата Бианли.

Поздняя дискинезия/экстрапирамидные симптомы

На фоне терапии препаратами, обладающими свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, наблюдалось развитие поздней дискинезии, характеризующейся ритмичными непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или лица. При появлении признаков и симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть вопрос об отмене всех антипсихотических препаратов, включая палиперидон. Следует учитывать пролонгированное высвобождение препарата Бианли.

Следует проявлять осторожность у пациентов, получающих совместно психостимуляторы (например, метилфенидат) и палиперидон, поскольку при коррекции дозы одного или обоих лекарственных препаратов могут возникнуть экстрапирамидные симптомы. Рекомендуются постепенная отмена лечения психостимулятором (см. раздел 4.5).

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении палиперидона. Пациенты, у которых ранее отмечалось клинически значимое низкое содержание лейкоцитов в крови или лейкопения/нейтропения, вызванная приемом лекарственных средств, должны находиться под наблюдением в течение первых нескольких месяцев терапии, и при появлении первых признаков клинически значимого снижения уровня лейкоцитов (при отсутствии других причинных факторов), следует рассмотреть необходимость отмены лечения препаратом Бианли. За пациентами с клинически значимой нейтропенией необходимо тщательно наблюдать на предмет лихорадки или других признаков и симптомов инфекций, с незамедлительным началом лечения в случае их появления. Следует отменить препарат Бианли у пациентов с нейтропенией тяжелой степени (абсолютное число нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$) и контролировать у них уровень лейкоцитов до полного восстановления. Следует учитывать пролонгированное высвобождение препарата Бианли.

Реакции гиперчувствительности

Могут наблюдаться реакции гиперчувствительности даже у пациентов с ранее установленной хорошей переносимостью пероральных рисперидона или палиперидона (см. раздел 4.8)

Гипергликемия и сахарный диабет

Сообщалось о развитии гипергликемии, сахарного диабета и обострении ранее существовавшего диабета, включая диабетическую кому и кетоацидоз при лечении палиперидоном. Рекомендуются проведение соответствующего клинического мониторинга состояния пациентов в соответствии с применяемыми руководствами по приему

антипсихотических средств. У пациентов, принимающих лечение препаратом Бианли, необходимо контролировать появление симптомов гипергликемии (таких, как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а у пациентов с сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови.

Увеличение массы тела

Поступали сообщения о значительном увеличении массы тела при применении препарата Бианли. Необходимо регулярно контролировать массу тела (см. раздел 4.8).

Применение у пациентов с пролактин-зависимыми опухолями

По данным исследований в культурах тканей, пролактин может стимулировать клеточный рост в опухолях молочной железы у человека. Несмотря на то, что имеющиеся на текущий момент клинические и эпидемиологические исследования не подтвердили взаимосвязь с применением нейролептиков, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с соответствующим анамнезом. Палиперидон следует применять с осторожностью у пациентов с уже существующей опухолью, которая может быть пролактин-зависимой.

Ортостатическая гипотензия

У некоторых пациентов палиперидон может вызвать ортостатическую гипотензию, что основано на его способности блокировать альфа-адренорецепторы. Препарат Бианли следует применять с осторожностью у пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или ишемия, нарушение проводимости), цереброваскулярными заболеваниями или состояниями, предрасполагающими к гипотензии (например, дегидратация и гиповолемия).

Судороги

Препарат Бианли следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе и другими состояниями, которые потенциально снижают порог судорожной активности.

Почечная недостаточность

Плазменные концентрации палиперидона повышаются у пациентов с нарушениями функции почек. Для пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина от ≥ 50 мл/мин до ≤ 80 мл/мин), у которых было достигнуто стабильное состояние на терапии 1-месячным или 3-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом, возможен переход на препарат Бианли (см. раздел 4.2). Препарат Бианли в дозе 1000 мг не рекомендуется применять у пациентов с легкими нарушениями функции почек. Препарат Бианли не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин) (см. разделы 4.2 и 5.2).

Печеночная недостаточность

Данные по применению у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по Чайлд-Пью) отсутствуют. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении палиперидона у таких пациентов.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Применение препарата Бианли не изучено у пациентов пожилого возраста с деменцией. Не рекомендуется применять препарат Бианли для лечения пациентов пожилого возраста, страдающих деменцией, из-за повышенного риска общей летальности и цереброваскулярных нежелательных реакций.

Опыт, полученный с применением рисперидона, изложенный ниже, в равной степени применим и для палиперидона.

Общая смертность

По результатам мета-анализа 17 контролируемых клинических исследований, применение других атипичных антипсихотиков, в том числе рисперидона, арипипразола, оланзапина и кветиапина, у пожилых пациентов с деменцией, сопровождалось повышенным риском

смертности по сравнению с плацебо. Среди пациентов, получавших рисперидон, смертность составила 4% по сравнению с 3.1% в группе плацебо.

Цереброваскулярные нежелательные реакции

В рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях у пациентов пожилого возраста с деменцией при приеме некоторых атипичных антипсихотических средств, включая рисперидон, арипипразол и оланзапин было отмечено примерно трехкратное повышение риска возникновения цереброваскулярных нежелательных реакций. Механизм данного повышения риска не известен.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Врачам рекомендуется внимательно оценивать возможные риски и пользу при назначении препарата Бианли пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви, так как обе группы пациентов могут быть подвержены повышенному риску злокачественного нейролептического синдрома, а также иметь повышенную чувствительность к антипсихотическим лекарственным препаратам. Проявления этой повышенной чувствительности могут включать спутанность сознания, притупление болевой чувствительности, постуральную неустойчивость с частыми падениями в дополнение к экстрапирамидным симптомам.

Приапизм

Сообщалось, что применение антипсихотических лекарственных препаратов (в том числе палиперидона), обладающих способностью блокировать альфа-адренергические рецепторы, вызывало приапизм. Следует проинформировать пациентов о необходимости обращения за неотложной медицинской помощью, если приапизм не устраняется в течение 4 часов.

Регуляция температуры тела

Ухудшение способности организма к снижению температуры тела связывают с применением антипсихотических лекарственных препаратов. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата Бианли пациентам, которые могут находиться в условиях, способствующих повышению температуры тела, например, при усиленной физической нагрузке, воздействии высокой температуры, совместном применении с лекарственными препаратами, обладающими антихолинергической активностью, или при обезвоживании.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

При лечении антипсихотическими препаратами сообщалось о случаях венозной тромбоэмболии. Поскольку у пациентов, получающих антипсихотические препараты, часто отмечают наличие приобретённых факторов риска развития венозной тромбоэмболии, до начала и во время лечения препаратом Бианли, следует определить все возможные факторы риска ВТЭ и принять предупредительные меры.

Противорвотное действие

В доклинических исследованиях палиперидона наблюдался противорвотный эффект. Проявление данного эффекта может маскировать признаки и симптомы передозировки определёнными лекарственными препаратами или такие состояния, как кишечная непроходимость, синдром Рейе и опухоль головного мозга.

Введение препарата

Необходимо соблюдать меры предосторожности во избежание случайного введения инъекции препарата Бианли в кровеносный сосуд.

Интраоперационный синдром дряблой радужки

Интраоперационный синдром дряблой радужки наблюдался у пациентов во время операции по удалению катаракты у пациентов, получавших терапию антагонистами α 1-адренорецепторов, такими как препарат Бианли (см. раздел 4.8).

Интраоперационный синдром дряблой радужки ~~может повышать риск осложнений со стороны глаза во время и после операции. До начала операции необходимо поставить в известность хирурга-офтальмолога о применении в настоящий момент или в прошлом лекарственных средств, обладающих свойствами антагонистов $\alpha 1$ -адренорецепторов. Потенциальная польза отмены терапии антагонистами $\alpha 1$ -адренорецепторов перед операцией по удалению катаракты не установлена, и должна оцениваться с учетом рисков, связанных с отменой терапии антипсихотическими препаратами.~~

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата Бианли с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, например, с антиаритмическими препаратами класса 1A (например, хинидином, дизопирамидом), и класса III (например, амиодароном, соталолом), с некоторыми антигистаминными препаратами, антибиотиками (например, фторхинолонами), некоторыми другими антипсихотиками и некоторыми противомаларийными препаратами (например, мефлохином). Этот список носит ориентировочный характер и не является исчерпывающим.

Потенциальная способность препарата Бианли влиять на другие лекарственные препараты

Не ожидается, что палиперидон будет вызывать клинически значимые фармакокинетические взаимодействия с лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450.

Учитывая тот факт, что палиперидон действует преимущественно на ЦНС (см. раздел 4.8), препарат Бианли необходимо с осторожностью применять в комбинациях с другими препаратами центрального действия, такими как, транквилизаторы, большинство антипсихотических средств, снотворные, опиаты и т.д. или с алкоголем.

Палиперидон может выступать в качестве антагониста леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов. Если данное сочетание считается необходимым, в частности при болезни Паркинсона в конечной стадии, следует назначать минимальную эффективную дозу каждого препарата.

Вследствие потенциальной способности вызывать ортостатическую гипотензию (см. раздел 4.4), возможен аддитивный эффект при совместном применении препарата Бианли с другими лекарственными препаратами, потенциально способными вызывать этот эффект, например, с другими антипсихотиками, трициклическими антидепрессантами.

Следует с осторожностью применять палиперидон в сочетании с другими лекарственными препаратами, способными снижать судорожный порог (например, фенотиазинами или бутирофенонами, трициклическими антидепрессантами или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трамадолом, мефлохином и т.д.).

Совместное применение перорального палиперидона пролонгированного высвобождения в равновесном состоянии (12 мг 1 раз в день) с таблетками натрия дивалпроекса пролонгированного высвобождения (500-2000 мг 1 раз в день) не влияло на фармакокинетику вальпроата в равновесном состоянии.

Исследований взаимодействия препарата Бианли с литием не проводилось, однако, фармакокинетическое взаимодействие маловероятно.

Потенциальное воздействие других лекарственных средств на препарат Бианли

Исследования *in vitro* выявили минимальное участие 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*. Совместное применение перорального палиперидона с активным ингибитором изофермента CYP2D6 пароксетином не показало клинически значимого влияния на фармакокинетику палиперидона.

Совместное применение перорального палиперидона с пролонгированным высвобождением с карбамазепином 200 мг 2 раза в сутки приводило к снижению C_{max} и AUC палиперидона примерно на 37%. Данное снижение вызвано, в значительной степени, повышением на 35% почечного клиренса палиперидона, вероятно в результате индукции карбамазепином почечного Р-гликопротеина. Небольшое снижение количества действующего вещества, выделяемого в неизмененном виде с мочой, позволяет предположить, что при совместном применении карбамазепин имеет незначительное влияние на опосредованный CYP метаболизм или биодоступность палиперидона. Значительное снижение плазменной концентрации палиперидона может возникать при более высоких дозах карбамазепина. В начале лечения карбамазепином следует повторно оценить дозу препарата Бианли и, при необходимости, увеличить её. И наоборот, при отмене карбамазепина доза препарата Бианли должна быть переоценена и, при необходимости, снижена. Необходимо учитывать пролонгированное высвобождение препарата Бианли.

Совместное применение таблеток перорального палиперидона с пролонгированным высвобождением в однократной дозе 12 мг с таблетками пролонгированного высвобождения дивалпроекс натрия (две таблетки по 500 мг один раз в день) приводило к повышению C_{max} и AUC палиперидона примерно на 50%, вероятно, в результате повышенной пероральной абсорбции. Ввиду того что не наблюдалось никакого воздействия на общий клиренс, не ожидается клинически значимого взаимодействия между таблетками дивалпроекс натрия пролонгированного высвобождения и внутримышечной инъекцией в ягодичную мышцу препарата Бианли. Данное взаимодействие не изучалось для препарата Бианли.

Совместное применение препарата Бианли с риспериδοном или пероральным палиперидоном
Поскольку палиперидон является основным активным метаболитом рисперидоном, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Бианли с рисперидоном или пероральным палиперидоном в течение длительного периода. Данные о безопасности, включающие совместное применение препарата Бианли с другими антипсихотическими препаратами, ограничены.

Совместное применение препарата Бианли с психостимуляторами

Совместное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) с палиперидоном может привести к возникновению экстрапирамидных симптомов на фоне изменения дозы одного или обоих препаратов (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Определенный уровень палиперидона в плазме после однократного введения препарата Бианли предположительно будет сохраняться на протяжении до 4 лет (см. раздел 5.2). Это следует учитывать при начале лечения женщин детородного возраста, в частности, необходимо рассмотреть возможность будущей беременности или кормления грудью. У планирующих забеременеть женщин препарат Бианли следует использовать только в случае явной необходимости.

Беременность

Адекватные данные по применению палиперидона во время беременности отсутствуют. Внутримышечное введение палиперидона пальмитата и пероральный прием палиперидона не

оказывали тератогенного действия в исследованиях на животных, но были замечены другие виды репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). У новорожденных, которые подвергались воздействию палиперидона во время третьего триместра беременности, существует риск появления нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или синдром отмены, которые могут отличаться по степени тяжести и продолжительности после родов. Сообщалось о случаях ажитации, гипертензии, гипотензии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома или нарушения пищевого поведения. По этой причине, необходимо тщательно наблюдать за состоянием новорожденных.

Палиперидон обнаруживался в плазме вплоть до 18 месяцев после введения однократной дозы 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата. Ожидается, что воздействие палиперидона в плазме после однократного введения препарата Бианли предположительно будет сохраняться на протяжении до 4 лет (см. раздел 5.2). Применение препарата Бианли до и во время беременности может привести к побочным реакциям у новорожденного ребенка. Бианли не следует использовать во время беременности, при отсутствии в этом оправданной необходимости.

Лактация

При применении у кормящей грудью женщины терапевтических доз палиперидона, последний выделяется с грудным молоком в количествах, которые могут оказать влияние на вскармливаемого грудью ребенка. Поскольку после однократного введения препарата Бианли предполагается сохранение его уровня в плазме на протяжении до 4 лет (см. раздел 5.2), у младенцев на грудном вскармливании возможен риск развития нежелательных реакций даже при применении препарата Бианли задолго до кормления грудью. Пациентки, в настоящее время получающие лечение, либо получавшие препарат Бианли в течение последних 4 лет, не должны кормить грудью.

Фертильность

В доклинических исследованиях не наблюдалось значимых эффектов.

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

Палиперидон может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами из-за возможных эффектов на нервную систему и зрительные функции, таких как седативный эффект, сонливость, обморок, нечеткость зрения (см. раздел 4.8). Поэтому, пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортным средством и работы с механизмами до тех пор, пока не будет установлена их индивидуальная чувствительность к препарату Бианли.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые отмечались у $\geq 5\%$ пациентов в рандомизированном двойном слепом активном контролируемом клиническом исследовании препарата Бианли были следующие: инфекции верхних дыхательных путей, реакции в месте инъекции, увеличение массы тела, головная боль и паркинсонизм.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены все нежелательные реакции, о которых сообщалось в связи с применением палиперидона, по категориям частоты, которая оценивалась по результатам клинических исследований с палиперидона пальмитатом. Определение частоты побочных явлений

приводится в соответствии со следующими критериями: ~~очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).~~

В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции перечислены в порядке снижения степени серьезности

Системно-органный класс	Нежелательные реакции препарата				
	Частота				
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно ^a
Инфекционные и паразитарные заболевания		инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, грипп	пневмония, бронхит, инфекции дыхательных путей, синусит, цистит, ушные инфекции, тонзиллит, опихомикоз, целлюлит, подкожный абсцесс	инфекция глаза, акародерматит	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			снижение числа лейкоцитов, анемия	нейтропения, тромбоцитопения, повышение количества эозинофилов	агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность		анафилактическая реакция
Нарушения со стороны эндокринной системы		гиперпролактинемия ^b		нарушение секреции антидиуретического гормона, наличие глюкозы в моче	

Нарушения со стороны обмена веществ и питания		гипергликемия, увеличение массы тела, снижение массы тела, снижение аппетита	сахарный диабет ^d , гиперинсулинемия, повышение аппетита, анорексия, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение уровня холестерина в крови	диабетический кетоацидоз, гипогликемия, полидипсия	водная интоксикация
Нарушения психики	Бессонница ^e	ажитация, депрессия, тревожность	нарушение сна, мания, снижение либидо, нервозность, ночные кошмары	кататония, спутанность сознания, сомнамбулизм, уплощенный аффект, аноргазмия	расстройство пищевого поведения во время ночного сна
Нарушение нервной системы		паркинсонизм ^c , акатизия ^c , седация/сонливость, дистония ^c , головокружение, дискинезия ^c , тремор, головная боль	поздняя дискинезия, обмороки, психомоторная гиперактивность, постуральное головокружение, нарушение внимания, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия	злокачественный нейролептический синдром, церебральная ишемия, отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, подавленный уровень сознания, судороги ^e , нарушение равновесия, нарушение координации, дрожание головы	диабетическая кома

Нарушения со стороны органа зрения			нечёткость зрения, конъюнктивит, сухость глаз	глаукома, нарушение движения глаз, круговые движения глазных яблок, светобоязнь, повышенная слезоточивость, гиперемия глаза	синдром дряблой радужки (интраоперационный)
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия			вертиго, шум в ушах, боль в ушах		
Нарушение со стороны сердца		тахикардия	атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, синдром постуральной ортостатической тахикардии, брадикардия, нарушения на электрокардиограмме, пальпитации	фибрилляция предсердий, синусовая аритмия	
Нарушения со стороны сосудов		гипертензия	гипотензия, ортостатическая гипотензия	легочная эмболия, тромбоз вен, покраснение	ишемия

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		кашель, заложенность носа	одышка, фаринголарингеальная боль, носовое кровотечение	синдром апноэ во сне, застойные явления в легких, застойные явления в дыхательных путях, хрипы, свистящее дыхание	гипервентиляция, аспирационная пневмония, дисфония
Желудочно-кишечные нарушения		боль в животе, тошнота, рвота, запор, диарея, диспепсия, зубная боль	дискомфорт в животе, гастроэнтерит, дисфагия, сухость во рту, метеоризм	панкреатит, обструкция кишечника, опухший язык, недержание кала, фекалома, хейлит	кишечная непроходимость
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		повышение уровня трансаминаз	повышение уровня гамма-глутамил-трансферазы, повышение уровня печеночных ферментов		желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			сыпь, зуд, крапивница, алопеция, экзема, сухость кожи, эритема, акне	лекарственная сыпь, гиперкератоз, себорейный дерматит, перхоть	синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, изменение цвета кожи

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани		скелетно-мышечная боль, боль в спине, артралгия	повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, мышечные спазмы, тугоподвижность суставов, мышечная слабость	рабдомиолиз, отечность суставов	нарушение осанки
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			недержание мочи, поллакиурия, дизурия	задержка мочеиспускания	
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния					синдром отмены у новорожденных (см. раздел 4.6)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		аменорея	эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, нарушение менструального цикла ^е , гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, боль в молочных железах	приапизм, дискомфорт молочных желез, нагрубание молочных желез, увеличение груди, вагинальные выделения	

Общие расстройства и нарушения в месте введения		гипертермия, астения, утомляемость, реакции в месте введения	отек лица, отек, повышение температуры тела, нарушение походки, боль в груди, дискомфорт в груди, общее недомогание, уплотнение	лихорадка, жажда, синдром отмены препарата, абсцесс в месте инъекции, целлюлит в месте инъекции, киста в месте инъекции, гематома в месте инъекции	понижение температуры тела, некроз в месте инъекции, язва в месте инъекции
Травмы, отравления и осложнения процедур			падение		

^a Частота нежелательных реакций определяется как «не известно», поскольку эти реакции не наблюдались во время клинических исследований палиперидона пальмитата. Данные были получены из спонтанных сообщений пострегистрационного надзора, и частота не может быть определена, либо они были получены из исследований/отчетов пострегистрационного наблюдения рисперидона (любой формы) или палиперидона для перорального применения.

^b См. «Гиперпролактинемия» ниже.

^c См. «Экстрапирамидные симптомы» ниже

^d В плацебо-контролируемых исследованиях сахарный диабет отмечался у 0.32% пациентов, получавших 1-месячный инъекционный палиперидона пальмитат, по сравнению с 0.39% в группе плацебо. Общая частота из совокупных данных всех клинических испытаний составила 0.65% у всех субъектов, получавших 1-месячный инъекционный палиперидона пальмитат

^e **Бессонница включает:** нарушение засыпания, интрасомническое расстройство; **Судороги включают:** большой судорожный припадок; **Отёк включает:** генерализованный отёк, периферический отёк, мягкий отёк; **Нарушения менструального цикла включают:** нарушение менструального цикла, нерегулярные менструации, олигоменорея.

Нежелательные реакции, отмеченные при применении рисперидона

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, следовательно, профили нежелательных реакций этих препаратов (включая пероральные и инъекционные лекарственные формы) имеют отношение к обоим лекарственным средствам.

Описание отдельных нежелательных реакций

Анафилактическая реакция

В редких случаях сообщалось об анафилактических реакциях после применения 1-месячного инъекционного палиперидона пальмитата в ходе пострегистрационного применения у пациентов, ранее переносивших пероральный рисперидон или пероральный палиперидон (см. раздел 4.4).

Реакции в месте инъекции

В клинических испытаниях препарата Бианли, 10.7% пациентов сообщили о побочной реакции, связанной с местом введения инъекции (4.5% пациентов, получавших препарат

сравнения - 3-месячный инъекционный палиперидона пальмитат. Ни один из этих случаев не был серьезным и не привёл к отмене препарата. По оценке исследователей, уплотнение, покраснение и припухлость отсутствовали или были умеренными в $\geq 95\%$ случаев. Оценка боли в месте инъекции, проводимая на основе визуальной аналоговой шкалы, показала низкий уровень боли и снижение ее интенсивности с течением времени.

Экстрапирамидные симптомы

В клинических испытаниях с препаратом Бианли, акатизия, дискинезия, дистония, паркинсонизм и тремор наблюдались у 3.6%, 1.5%, 0.6%, 5.0% и 0.2% пациентов соответственно.

Экстрапирамидные симптомы оценивались путём объединённого анализа следующих терминов: паркинсонизм (включает экстрапирамидные расстройства, экстрапирамидные симптомы, феномен «включения-выключения», болезнь Паркинсона, паркинсонический кризис, гиперсекреция слюны, скованность опорно-двигательного аппарата, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу «зубчатого колеса», брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, напряжение мышц, акинезия, ригидность затылочных мышц, ригидность мышц, паркинсоническая походка, аномальный глабеллярный рефлекс и паркинсонический тремор), акатизия (включает акатизию, беспокойство, гиперкинезию и синдром беспокойных ног), дискинезия (дискинезия, хорей, двигательные расстройства, мышечные подергивания, хореоатетоз, атетоз и миоклонус), дистония (включает дистонию, спазм шейного отдела позвоночника, эмпростотонус, окулогирный криз, оромандибулярная дистония, сардоническая гримаса, тетания, гипертонус, кривошея, непроизвольные мышечные сокращения, мышечная контрактура, блефароспазм, вращательные движения глазных яблок, паралич языка, спазм лица, ларингоспазм, миотония, опистотонус, спазм ротоглотки, изгиб туловища в сторону большого сокращения мышц, спазм языка и тризм) и тремор (включает тремор, тремор действия).

Изменение массы тела

В 12-месячном клиническом исследовании препарата Бианли число участников с патологическим процентным изменением массы тела с исходной оценки двойного слепого периода до окончания двойного слепого периода представлено в таблице ниже.

Общее среднее изменение массы тела с исходной оценки двойного слепого периода до его окончания составило +0.10 кг в группе Бианли и +0.96 в группе 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата. У пациентов в возрасте 18-25 лет среднее (SD) изменение массы тела в группе Бианли составило -0.65 (4.955) кг, а в группе 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата +4.33 (7.112) кг. У пациентов с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до < 30), среднее изменение массы тела в группе Бианли составило -0.53 кг, а в группе 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата +1.15 кг.

Число пациентов с патологическим процентным изменением массы тела с исходного значения (в период двойной слепой терапии) до его окончания

Процентное изменение массы тела	ППЗМ ¹ (N=219)	Бианли (N=473)
Снижение $\geq 7\%$	15 (6.8%)	43 (9.1%)
Увеличение $\geq 7\%$	29 (13.2%)	50 (10.6%)

¹ ППЗМ – 3-месячный инъекционный палиперидона пальмитат

Гиперпролактинемия

В 12-месячном клиническом исследовании препарата Бианли среднее (SD) изменение уровня пролактина от исходных значений в двойном слепом периоде составило -2.19 (13.61) мкг/л у мужчин и -4.83 (34.39) мкг /л у женщин в группе 6-месячного инъекционного палиперидона

пальмитата, и 1.56 (19.08) мкг /л у мужчин и 9.03 (40.94) мкг /л у женщин в группе 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата. В двойную слепую фазу у 3 женщин (4.3%) в группе 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата и 5 женщин (3.3%) в группе 6-месячного инъекционного палиперидона пальмитата наблюдалась аменорея.

Класс-специфические эффекты

При приеме антипсихотических препаратов могут наблюдаться: удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия), внезапная необъяснимая смерть, остановка сердца и желудочковая тахикардия по типу «пируэт» . Сообщалось о случаях венозной тромбоэмболии, включая случаи легочной эмболии и тромбоза глубоких вен при приеме антипсихотических лекарственных средств (частота неизвестна).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

Республика Казахстан

Адрес: г. Астана, 010000, ул. А. Иманова, 13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

pdlc@dari.kz

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В целом, ожидаемые признаки и симптомы – это симптомы, возникающие в результате усиления известных фармакологических эффектов палиперидона, например, сонливость и седативный эффект, тахикардия и артериальная гипотензия, удлинение интервала QT и экстрапирамидные симптомы. Желудочковая тахикардия типа «пируэт» и фибрилляция желудочков наблюдались у пациента при передозировке пероральной формой палиперидона. В случае острой передозировки следует учесть вероятность передозировки от приема нескольких препаратов.

Лечение

Нужно обратить внимание на длительность действия лекарственного препарата и долгий период полувыведения палиперидона при оценке необходимости лечения и восстановления. Специфического антидота к палиперидону нет. Следует принять общие поддерживающие меры. Необходимо создать условия для свободной проходимости дыхательных путей с целью обеспечения адекватного поступления кислорода и вентиляции.

Необходимо незамедлительно начать контроль функции сердечно-сосудистой системы, включая постоянный мониторинг ЭКГ, для выявления возможной аритмии. В случае снижения артериального давления и сосудистого коллапса следует предпринимать соответствующие меры, например, внутривенное введение растворов и/или симпатомиметиков. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов применяют антихолинергические препараты. Постоянное медицинское наблюдение и мониторингирование следует продолжать до восстановления состояния пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Нервная система. Психолептики. Антипсихотики. Антипсихотики другие. Палиперидон.

Код АТХ: N05AX13

Механизм действия

Палиперидон является селективным блокатором моноаминергических рецепторов, фармакологические свойства которых отличаются от традиционных нейролептиков. Палиперидон прочно связывается с серотонинергическими 5-HT₂ и дофаминергическими D₂-рецепторами. Палиперидон также блокирует альфа 1-адренорецепторы и несколько слабее H₁-гистаминовые рецепторы и альфа 2-адренорецепторы. Фармакологическая активность (+) и (-) энантиомеров палиперидона качественно и количественно одинакова.

Палиперидон не связывается с холинергическими рецепторами. Несмотря на то, что палиперидон является сильным антагонистом D₂-рецепторов, который смягчает симптомы шизофрении, он в меньшей степени приводит к катаlepsии и меньше снижает двигательные функции по сравнению с традиционными нейролептиками. Доминирование центрального серотонинового антагонизма может снижать способность палиперидона вызывать экстрапирамидные побочные эффекты.

Клиническая эффективность

Эффективность препарата Бианли в качестве поддерживающего лечения шизофрении у пациентов, которые проходили необходимое лечение в течение, как минимум, четырех месяцев 1-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом, либо по крайней мере на протяжении 1 цикла инъекций 3-месячным инъекционным палиперидона пальмитатом, оценивалась в фазе 3, в рандомизированном двойном слепом, активно-контролируемом интервенционном многоцентровом исследовании в параллельных группах для подтверждения по крайней мере равной эффективности у взрослых пациентов. Первичной конечной точкой было время до рецидива.

Исследование состояло из открытой фазы, которая включала скрининг, переходную и поддерживающую фазы, за которой следовала 12-месячная двойная слепая фаза, в которой пациенты были рандомизированы для получения либо препарата Бианли, либо 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата. 702 пациента, получавших адекватное лечение были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения препарата Бианли (478 пациентов) или 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата (224 пациента). Пациенты получили либо 2 цикла инъекций препарата Бианли (всего 4 инъекции; чередование препарата Бианли с плацебо), либо 4 инъекции 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата с регулярными плановыми визитами между инъекциями в течение 12 месяцев исследования. Коррекция дозы не разрешалась во время двойной слепой фазы. Пациенты продолжали участие в этой фазе до наступления рецидива, выполнения критериев прекращения терапии / выбывания исследования или до конца исследования.

На протяжении 12-месячной фазы двойной слепой терапии событие рецидива было зарегистрировано у 7.5% пациентов в группе лечения препаратом Бианли и у 4.9% пациентов в группе, получавшей 3-месячный инъекционный палиперидона пальмитат; расчетная разность по Каплану-Мейеру (Бианли - 3-месячный инъекционный палиперидона пальмитат) была равна 2.9% (95% ДИ: от -1.1% до 6.8%). На рисунке 1 представлен график Каплана-Мейера (с 95% точечными доверительными интервалами) для времени от рандомизации до приближающегося рецидива в течение 12-месячной двойной слепой активной контролируемой фазы для Бианли 700 и 1000 мг и 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата 350 мг и 525 мг.

Расчетный процент субъектов без рецидива

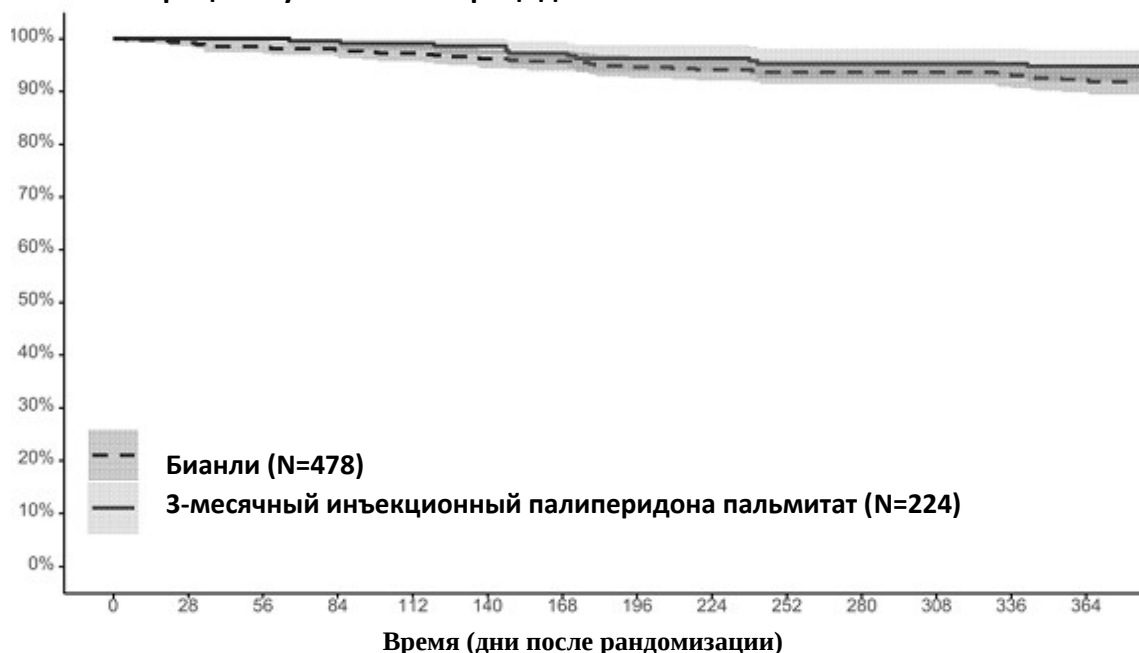


Рисунок 1: Кривая Каплана-Мейера (с 95% точными доверительными интервалами) для процента участников без рецидива

Результаты эффективности были последовательными в подгруппах (пол, возраст, раса) в обеих группах лечения.

Было установлено, что препарат Бианли по своей эффективности не уступает 3-месячному инъекционному палиперидону пальмитату у взрослых пациентов с диагнозом шизофрении согласно DSM-5. Верхняя граница 95% ДИ (6.8%) была меньше заданного предела наименьшей эффективности (10%).

Дети

Европейским агентством по лекарственным средствам было разрешено не подавать результаты исследований препарата Бианли, проведенных во всех типах педиатрической популяции, для лечения шизофрении. Информация о применении у детей содержится в Разделе 4.2.

5.2. Фармакокинетические свойства

Представлены характеристики фармакокинетики препарата Бианли только после введения в ягодичную мышцу.

Абсорбция и распределение

Из-за чрезвычайно низкой растворимости в воде, 6-месячная форма палиперидона пальмитата растворяется медленно после внутримышечной инъекции, после чего происходит гидролиз с высвобождением палиперидона и его всасыванием в системный кровоток. Высвобождение действующего вещества после однократного введения 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата начинается уже в 1 день и продолжается до 18 месяцев. Предполагается, что высвобождение препарата Бианли будет происходить дольше. Концентрации палиперидона в плазме изучались на протяжении только 6 месяцев после введения препарата Бианли. На основании популяционного моделирования фармакокинетики предполагается, что концентрации палиперидона будут сохраняться в плазме на протяжении примерно 4 лет после однократного введения препарата Бианли в дозе 1000 мг. Концентрация палиперидона, сохраняющаяся в крови примерно через 4 года после однократного введения препарата Бианли в дозе 1000 мг, предположительно будет низкой (менее 1% от среднего равновесного уровня).

Данные, представленные в этом разделе, основаны на популяционном фармакокинетическом анализе. После однократного введения препарата Бианли в ягодичную мышцу в дозах 700 и 1000 мг концентрации палиперидона в плазме постепенно увеличивались до максимальных значений в дни 33 и 35, соответственно. Профиль высвобождения и режим дозирования препарата Бианли обеспечивают устойчивые терапевтические концентрации в течение 6 месяцев. Значения C_{max} и $AUC_{6\text{ мес}}$ препарата Бианли были приблизительно пропорциональны дозе в диапазоне 700-1000 мг. Отношение медианных равновесных пиковых и минимальных концентраций составляет примерно 3.0.

Связывание рацемического палиперидона с белками плазмы составляет 74%.

Биотрансформация и элиминация

В исследовании с пероральным приёмом ^{14}C -палиперидона с немедленным высвобождением, через неделю после однократного перорального приема 1 мг ^{14}C -палиперидона с немедленным высвобождением 59% введенной дозы выводилось с мочой в неизменном виде; это указывает на отсутствие существенного метаболизма препарата в печени. Примерно 80% введенного радиоактивного вещества обнаруживалось в моче и 11% - в кале. Известны 4 пути метаболизма препарата *in vivo*, но ни на один из них не приходилось более 10% от вводимой дозы: дезалкилирование, гидроксигирование, дегидрогенизация, отщепление бензизоксазольной группы. Хотя исследования *in vitro* позволяют предположить определенную роль изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, данных о существенной роли этих изоферментов в метаболизме палиперидона *in vivo* нет. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил заметного различия клиренса палиперидона после перорального приема препарата пациентами с активным и слабым метаболизмом CYP2D6. Исследования с использованием микросом печени человека *in vitro* показали, что палиперидон несущественно ингибирует метаболизм лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами цитохрома P450, включая изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

В исследованиях *in vitro* выявлено, что палиперидон является субстратом Р-гликопротеина, а в высоких концентрациях – слабым ингибитором Р-гликопротеина. Соответствующих данных *in vivo* нет, и клиническая значимость этих сведений неясна.

Исходя из популяционного фармакокинетического анализа, средний кажущийся период полувыведения палиперидона после введения препарата Бианли в ягодичную мышцу в дозах 700 мг и 1000 мг, согласно расчетам, составляет 148 и 159 дней, соответственно.

Инъекции 6-месячного палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, по сравнению с другими лекарственными формами палиперидона

Препарат Бианли предназначен для введения палиперидона один раз в 6 месяцев, в отличие от препаратов для введения 1 раз в месяц или 1 раз в 3 месяца, которые обеспечивают высвобождение препарата на протяжении 1 месяца и 3 месяцев соответственно. При введении препарата Бианли в дозах 700 мг и 1000 мг достигаются концентрации палиперидона подобные тем, которые достигаются при введении соответствующей дозы 1-месячного или 3-месячного инъекционного палиперидона пальмитата, или при приеме соответствующей однократной дозы таблеток палиперидона пролонгированного высвобождения один раз в сутки (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Палиперидон не подвергается существенному метаболизму в печени. Хотя применение препарата Бианли у пациентов с нарушением функции печени не изучалось, коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести. В исследовании с применением перорального палиперидона у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) концентрация свободного палиперидона в плазме крови была аналогичной концентрации у здоровых добровольцев. Применение палиперидона у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучено.

Почечная недостаточность

Систематического изучения препарата Бианли у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Было изучено распределение палиперидона после однократного приема внутрь таблеток палиперидона пролонгированного высвобождения 3 мг у пациентов с различной степенью нарушения функций почек. Со снижением клиренса креатинина скорость выведения палиперидона снижалась. Общий клиренс палиперидона у пациентов с нарушением функции почек сокращался на 32% при легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 50 до ≤ 80 мл/мин), на 64% при средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до ≤ 50 мл/мин) и на 71% при тяжелой степени (клиренс креатинина от 10 до < 30 мл/мин), в результате чего AUC_{inf} увеличивалось по сравнению со здоровыми добровольцами соответственно в 1.5, 2.6 и 4.8 раза.

Лица пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил свидетельств фармакокинетических различий в зависимости от возраста.

Индекс массы тела (ИМТ)/масса тела

У лиц с избыточной массой тела, а также при наличии ожирения отмечалось снижение C_{max} . Минимальные остаточные концентрации в условиях кажущегося равновесного состояния сопоставимы у лиц с нормальной массой тела и с избыточным весом и ожирением.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил фармакокинетических различий в зависимости от расы.

Пол

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил фармакокинетических различий в зависимости от пола.

Влияние курения

На основании исследований *in vitro* с использованием микросом печени человека, палиперидон не является субстратом CYP1A2, следовательно, курение не должно влиять на фармакокинетику палиперидона. Влияние курения на фармакокинетику палиперидона не изучалось с препаратом Бианли. Результаты популяционного фармакокинетического анализа,

основанного на данных исследований с пероральными таблетками палиперидона с пролонгированным высвобождением, показали незначительное снижение концентрации палиперидона у курящих по сравнению с некурящими. Маловероятно, что данное различие имеет клиническую значимость.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности многократных доз палиперидона пальмитата, вводимого внутримышечно (1-месячная форма) и перорально вводимого палиперидона на крысах и собаках показали в основном такие фармакологические эффекты, как седативный и пролактин-опосредованные эффекты на молочные железы и половые органы. У животных, получавших палиперидона пальмитат была замечена воспалительная реакция в месте внутримышечной инъекции. В некоторых случаях развивался абсцесс.

В ходе репродуктивных исследований у крыс с применением перорального рисперидона, который в высокой степени превращается в палиперидон у крыс и людей, отмечались побочные эффекты, связанные с весом при рождении, а также в отношении выживания потомства. Эмбриотоксичность и пороки развития эмбрионов не наблюдались после внутримышечного введения высоких доз палиперидона пальмитата беременным крысам (160 мг/кг/день), что соответствует 1.6-кратному уровню воздействия в организме человека максимальной рекомендуемой дозы 1000 мг. Другие антагонисты дофамина, при введении беременным животным, приводили к негативному влиянию на обучаемость и развитие моторики у потомства.

Палиперидона пальмитат и палиперидон не проявляли генотоксичности. В исследованиях канцерогенности с пероральным рисперидоном, у крыс и мышей наблюдалось увеличение аденомы гипофиза (мышь), аденомы эндокринной части поджелудочной железы (крысы), и аденомы молочной железы (оба вида). Потенциал канцерогенности внутримышечно вводимого палиперидона пальмитата оценивался у крыс. Наблюдалось статистически значимое увеличение аденокарциномы молочных желез у самок крыс при приеме 10, 30 и 60 мг/кг/месяц. Самцы крыс показали статистически значимое увеличение аденомы и карциномы молочных желез при приеме 30 и 60 мг/кг/месяц, что в 0.3 и 0.6 раза выше уровня воздействия максимально рекомендуемой дозы для человека 1000 мг. Данные опухоли могут быть связаны с длительным антагонизмом дофаминовых D2-рецепторов и гиперпролактинемией. Релевантность этих наблюдений относительно опухолей у грызунов, с точки зрения риска для людей неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат 20

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный препарат не следует смешивать с другими препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не требуют специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3.5 мл или 5.0 мл препарата в шприце из циклоолефинового сополимера, снабженном полипропиленовым ограничителем обратного хода поршня, с наконечником из бромбутилового каучука и иглой для внутримышечных инъекций.

Предварительно заполненный шприц с препаратом в пластиковом поддоне, закрытом полиэтиленовой пленкой, помещают вместе с листком-вкладышем и инструкцией по применению на казахском и русском языках в картонную пачку.

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

При транспортировке и хранении данный препарат должен находиться в горизонтальном положении, что обеспечит улучшенную способность этого высококонцентрированного препарата к ресуспензированию и предотвратит засорение иглы. Энергично потрясите шприц по меньшей мере в течение 15 секунд, далее сделайте небольшую паузу, после чего вновь энергично потрясите в течение 15 секунд. Перед инъекцией суспензию необходимо осмотреть. После тщательного перемешивания должна получиться однородная густая суспензия молочно-белого цвета.

Полная инструкция по применению и обращению с препаратом Бианли представлена в листке-вкладыше в упаковке. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23 «А»

Контактные телефоны:

Тел.: +7 727 356 88 11

Факс: 7 727 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Бианли 700 мг/3.5 мл, босап шығуы ұзаққа созылатын бұлшықет ішіне енгізуге арналған суспензия

Бианли 1000 мг/5.0 мл, босап шығуы ұзаққа созылатын бұлшықет ішіне енгізуге арналған суспензия

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші зат: палиперидон

1 мл суспензияның құрамында 312.0 мг палиперидон пальмитаты бар (200.0 мг палиперидонға баламалы)

Дәрілік препарат құрамында бар болуы ескерілуі тиіс қосымша заттар – Бианли препаратының әрбір 3.5 мл құрамында 21.0 мг натрий дигидрофосфаты моногидраты және 18.9 мг натрий гидроксиді бар; Бианли препаратының әрбір 5.0 мл құрамында 30.0 мг натрий дигидрофосфаты моногидраты және 27.0 мг натрий гидроксиді бар.

Қосымша заттардың толық тізімі 6.1 бөлімінде келтірілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Босап шығуы ұзаққа созылатын бұлшықет ішіне енгізуге арналған суспензия.

Бианли 700 мг/3.5 мл, босап шығуы ұзаққа созылатын бұлшықет ішіне енгізуге арналған суспензия

Бөгде қосылыстардан бос ақ немесе ақ дерлік суспензия.

Бианли 1000 мг/5.0 мл, босап шығуы ұзаққа созылатын бұлшықет ішіне енгізуге арналған суспензия

Бөгде қосылыстардан бос ақ немесе ақ дерлік суспензия.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

Бианли - 6 айда бір рет енгізілетін препарат клиникалық жай-күйі айына 1 рет немесе 3 айда 1 рет дозалау режимімен палиперидон пальмитатының инъекциялық препараттарымен тұрақтандырылған ересек пациенттерде шизофренияны демеуші ем үшін көрсетілген (5.1-бөлімді қараңыз).

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Инъекциялық палиперидон пальмитатымен айына 1 рет дозалау режимімен 100 мг немесе 150 мг дозаларда (төрт ай немесе дұрысы одан астам уақыт бойы) немесе дозаны түзетуді қажет етпейтін 3 айда 1 рет дозалау режимімен 350 мг немесе 525 мг дозаларда (кем дегенде 1 инъекция циклы) талапқа сай ем алған пациенттер 6 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен емдеуге ауыстырылуы мүмкін.

1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен талапқа сай ем қабылдаған пациенттерге арналған Бианли препаратының дозалары

Бианли препаратын келесі жоспарланған инъекция орнына 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын (± 7 күн) қолдана бастайды. Демеуші дозаны өзгеріссіз сақтау үшін Бианли препаратымен ем басталғанға дейін 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының соңғы 2 инъекциясы барысында бірдей дозаларды пайдалану ұсынылады. Бианли препаратының дозасы төмендегі кестеге сәйкес 1 айлық инъекциялық палиперидон

пальмитатының алдыңғы инъекциясының дозасына негізделуі тиіс:

1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен талапқа сай ем қабылдаған пациенттерге арналған Бианли препаратының дозалары

Егер 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының соңғы дозасы	Бианли препаратының бастама дозасы*
100 мг	700 мг
150 мг	1 000 мг

* 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты 25, 50 немесе 75 мг дозалары үшін Бианли препаратының баламалы дозалары жоқ, өйткені бұл дозалар зерттелмеген.

3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен талапқа сай ем қабылдаған пациенттерге арналған Бианли препаратының дозалары

Бианли препаратын келесі жоспарланған инъекция орнына 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын (± 14 күн) қолдана бастайды. Бианли препаратының дозасы төмендегі кестеге сәйкес 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының алдыңғы инъекциясының дозасына негізделуі тиіс:

3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен талапқа сай ем қабылдаған пациенттерге арналған Бианли препаратының дозалары

Егер 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының соңғы дозасы	Бианли препаратының бастама дозасы*
350 мг	700 мг
525 мг	1 000 мг

* 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты 175 немесе 263 мг дозалары үшін Бианли препаратының баламалы дозалары жоқ, өйткені бұл дозалар зерттелмеген.

Бианли препаратының бастама дозасын енгізгеннен кейін, бұдан әрі Бианли препаратын бұлшықет ішіне инъекция жасау арқылы әрбір 6 айда бір рет енгізу керек. Қажет болған жағдайда препаратты жоспарланған күнге дейін 2 апта бұрын немесе одан кейін 3 апта бойы енгізуге жол беріледі (сондай-ақ "Дозаны өткізіп алу" бөлімін қараңыз).

Қажет болған жағдайда, Бианли препаратының дозасын түзетуді пациенттің жеке тиімділігі және/немесе жағымдылығы негізінде 700 мг-ден 1000 мг дейінгі ауқымдағы қадаммен әрбір 6 ай сайын жүргізуге болады. Бианли препаратының ұзақ уақытқа созылған қасиеттеріне байланысты пациенттің түзетілген дозаға реакциясы бірнеше ай бойы байқалмауы мүмкін (5.2-бөлімді қараңыз). Егер пациентте клиникалық симптомдар сақталса, оларды белгіленген практикаға сәйкес емдеу керек.

Психозға қарсы басқа дәрілік заттардан ауысу

Пациенттер психозға қарсы басқа дәрілерден тікелей ауыспағаны жөн, өйткені Бианлимен жүргізілетін емді пациенттің жағдайын 1 айлық немесе 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен тұрақтандырғаннан кейін ғана бастау керек.

Бианли препаратынан психозға қарсы басқа дәрілік заттарға ауысу

Бианли препаратын тоқтатқан кезде оның босап шығуы ұзаққа созылатын қасиеттеріне ие екенін ескеру керек.

Бианли препаратынан 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатына ауысу

Бианли препаратынан 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатына ауысу үшін 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын келесі кестеде көрсетілгендей Бианли препаратының келесі дозасы енгізілетін мерзімде енгізу керек. 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта көрсетілгендей бастапқы дозаны

енгізудің қажеті жоқ. 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының келесі дозаларын препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы сипаттамаға сәйкес бір ай аралықпен енгізеді.

Бианли препаратынан ауысатын пациенттерге арналған 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының дозалары

Егер Бианли препаратының соңғы дозасы	1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен емдеуді 6 айдан кейін келесі дозадан бастаңыз
700 мг	100 мг
1000 мг	150 мг

Бианли препаратынан 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатына ауысу

Бианли препаратынан 3-айлық инъекциялық палиперидон пальмитатына ауысу үшін келесі кестеде көрсетілгендей, Бианли препаратының келесі дозасы енгізілетін мерзімде 3-айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын енгізу керек. 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта көрсетілгендей бастапқы дозаны енгізудің қажеті жоқ. 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының келесі дозаларын препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы сипаттамаға сәйкес 3 ай аралықпен енгізеді.

Бианли препаратынан ауысатын пациенттерге арналған 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының дозалары

Егер Бианли препаратының соңғы дозасы	3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен емдеуді 6 айдан кейін келесі дозадан бастаңыз
700 мг	350 мг
1000 мг	525 мг

Бианли препаратынан күнделікті қабылдауға арналған босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидонның пероральді таблеткаларына ауысу

Бианли препаратынан босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидонның пероральді таблеткаларына ауысу үшін палиперидонның тәуліктік дозасын қабылдау Бианли препаратының соңғы инъекциясынан кейін 6 айдан соң басталуы тиіс және одан әрі емдеу төмендегі кестеде көрсетілген сипаттамаға сәйкес босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларымен жалғасуы керек. Төмендегі кестеде Бианли препаратының әртүрлі дозаларын қабылдаған пациенттерге босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларын қабылдау арқылы палиперидонның ұқсас экспозициясына қол жеткізуге мүмкіндік беретін дозаны шақтаудың ұсынылған режимдері көрсетілген.

Егер Бианли препаратының соңғы дозасы құраса	Бианли препаратының соңғы дозасын енгізгеннен кейінгі айлар		
	6-9 ай	9-12 айдан астам	12 айдан астам
	Босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларының тәуліктік дозасы		
700 мг	3 мг	6 мг	9 мг
1000 мг	6 мг	9 мг	12 мг

* Босап шығуы ұзаққа созылатын күнделікті қабылдауға арналған палиперидон таблеткалардың барлық дозалары Бианли препаратынан ауысу себебі, палиперидонмен алдыңғы емдеуге реакция, психоздық симптомдардың ауырлығы және/немесе жағымсыз әсерлерге бейімділік сияқты көрсеткіштерді ескере отырып, пациент үшін жеке таңдалуы тиіс.

Дозаны өткізіп алу

Дозалау аралығы

Бианли препаратын 6 айда 1 рет енгізу керек. Бианли препаратының дозасын өткізіп алмас үшін пациентке инъекцияны 6 айда бір рет жоспарланған енгізу нүктесінен кейін екі апта бұрын немесе 3 апта бойы енгізуге болады

Өткізіп алған дозалар

Егер кесте бойынша кезекті доза өткізіп алынса және соңғы инъекциядан кейінгі кезең келесіні құраса	Әсерлер
6 айға және 3 аптаға дейін	Бианли препаратының инъекциясын мүмкіндігінше тез енгізу керек, содан кейін препаратты енгізудің 6 айлық кестесін ұстану керек.
> 6 ай және 3 апта, < 8 айға дейін	Бианли препаратын енгізбеген жөн. Төмендегі кестедегі нұсқауларға сәйкес 1 айлық инъекциялық палиперидонды пальмитатымен емдеуді жандандыру ұсынылады.
≥ 8 ай - ≤ 11 ай	Бианли препаратын енгізбеген жөн. Төмендегі кестедегі нұсқауларға сәйкес 1 айлық инъекциялық палиперидонды пальмитатымен емдеуді жандандыру ұсынылады.
>11 ай	Бианли препаратын енгізбеген жөн. Препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы ұсынымдарға сәйкес 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен емдеуді қайта бастау ұсынылады. Бианли препаратын қабылдауды қайта бастауға пациент 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен, дұрысы төрт ай немесе одан да көп уақыт бойы талапқа сай ем алғаннан кейін ғана жол беріледі.

Дозаны > 6 ай және 3 апта, бірақ < 8 ай өткізіп алған жағдайда Бианли препаратымен емдеуді қайта бастаудың ұсынылатын режимі

Егер Бианли препаратының соңғы дозасы	1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын енгізіңіз (дельта тәрізді бұлшықетке ^a)	Содан кейін Бианли препаратын енгізіңіз (бөксе бұлшықетіне)
	1-ші күн	1-ші күннен кейін 1 ай
700 мг	100 мг	700 мг
1000 мг	150 мг	1000 мг

^a Дене салмағына байланысты дельта тәрізді бұлшықетке енгізу үшін инені таңдау 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын қолдану жөніндегі нұсқаулықта келтірілген

Дозаны ≥ 8 ай, бірақ ≤ 11 ай өткізіп алған жағдайда Бианли препаратымен емдеуді қайта бастаудың ұсынылатын режимі

Егер Бианли препаратының соңғы дозасы	1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын енгізіңіз (дельта тәрізді бұлшықетке ^a)		Содан кейін Бианли препаратын енгізіңіз (бөксе бұлшықетіне)
	1-ші күн	8-ші күн	8-ші күннен кейін 1 айдан соң
700 мг	100 мг	100 мг	700 мг
1000 мг	100 мг	100 мг	1000 мг

^a Дене салмағына байланысты дельта тәрізді бұлшықетке енгізу үшін инені таңдау 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын қолдану жөніндегі нұсқаулықта келтірілген

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі >65 жастағы пациенттерде анықталмаған.

Әдетте, бүйрек функциясы қалыпты егде жастағы пациенттер үшін Бианли препаратының ұсынылатын дозасы бүйрек функциясы қалыпты жас ересек пациенттер үшін ұсынылатын дозамен бірдей. Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясының төмендеу ықтималдылығы бар болғандықтан, бүйрек жеткіліксіздігіне шалдыққан пациенттерде дозалау бойынша ұсынымдар алу үшін "Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер" бөлімін қараңыз.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде Бианли препаратын жүйелі зерттеу жүргізілмегенімен, осы пациенттерде плазмада пероральді енгізілетін палиперидонның концентрациясы жоғарылаған (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бүйрек функциясының жеңіл бұзылуы бар (креатинин клиренсі ≥ 50 -ден ≤ 80 мл/мин-ге дейін) 100 мг дозада 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен немесе 350 мг дозада 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен емдеу режимінде тұрақтандырылған пациенттерде 700 мг дозада ғана Бианли препаратына ауыстырылуы мүмкін. Бүйрек функциясының жеңіл бұзылуы бар пациенттерге Бианли препаратын 1000 мг дозада тағайындау ұсынылмайды.

Бианли препаратын бүйрек функциясы орташа немесе ауыр (креатинин клиренсі < 50 мл/мин) бұзылған пациенттерде қолдану ұсынылмайды.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Бианли препаратын қолдану зерттелмеген. Пероральді палиперидонды қолдану тәжірибесінің негізінде бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде палиперидонды қолдану зерттелмегендіктен, сақтық таныту ұсынылады (5.2-бөлімді қараңыз).

Балалар

Бианли препаратының балалар мен < 18 жастағы жасөспірімдердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Бианли препараты тек бөксе бұлшықетіне бұлшықет ішіне енгізуге арналған. Препаратты басқа ешқандай тәсілмен енгізуге жол берілмейді. Препаратты тек медицина қызметкері енгізуі керек. Препараттың барлық дозасын бір реттік инъекция арқылы енгізу қажет. Препаратты баяу, бөксе бұлшықетінің жоғарғы сыртқы квадрантына терең енгізу керек. Егер инъекция орнында жайсыздық туындаса, келешекте жасалатын инъекциялар үшін екі бөксе бұлшықеттің арасында кезектестеруді қарастырған жөн (4.8 бөлімін қараңыз).

Бианли препаратын енгізу үшін дене салмағына қарамастан жиынтыққа кіретін жұқа жақтаулы инелерді ғана пайдалануға жол беріледі. 1 айлық немесе 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының жиынтығына кіретін инелерді немесе сатылымға қолжетімді басқа инелерді пайдалануға жол берілмейді (*Медицина қызметкерлеріне арналған ақпарат бөлімін қараңыз*).

Алдын ала толтырылған шприцтің ішіндегісін енгізер алдында бөгде бөлшектердің бар-жоғын және түсінің өзгеруін көзбен шолып тексеру қажет. Препараттың жоғары концентрациясын ескере отырып, біртекті суспензия алу үшін белгілі бір кезеңдерді сақтау қажет.

Суспензияның біртектілігін қамтамасыз ету үшін ұштықты жоғары бағыттап және қол ұшын босаңсытып, шприцті кем дегенде 15 секунд бойы жоғары және төмен қозғалту арқылы қарқынды сілку өте маңызды. Содан кейін сәл демалып, тағы да 15 минут бойы бос білезікпен жоғары-төмен өте жылдам қозғалыстарды пайдалана отырып, осылайша шприцті қайтадан сілку керек. Бұдан кейін Бианли препаратымен инъекциясын жасауға дереу кірісіңіз. Егер инъекцияны енгізгенге дейін 5 минуттан астам уақыт өтсе, дәрілік препаратты қайта суспензиялау үшін жоғарыда сипатталғандай, шприцті қайтадан қарқынды сілку керек (*Медицина қызметкерлеріне арналған ақпарат бөлімін қараңыз*).

Дозаны толық енгізбеу

Бианли - бұл суспензияның біртектілігін қамтамасыз ету және инъекция кезінде иненің бітелуіне жол бермеу үшін белгілі бір әрекеттер ретін сақтауды қажет ететін жоғары концентрацияланған препарат. Тиісті сілку инъекцияның толық көлемде жасалмау ықтималдығын төмендетуі мүмкін. Картон қорапшасын көлденең қалпында тасымалдау және сақтау, берілген препараттың жоғары концентрациясын ескере отырып, біртекті суспензиясының пайда болу ықтималдығын арттырады. Толық емес инъекцияға жол бермеу үшін медициналық мамандарға арналған ақпараттағы нұсқауларды орындаңыз.

Алайда дозаны толық енгізбеген жағдайда шприцте қалған дозаны қайта енгізуге болмайды және қосымша дозаны енгізуге болмайды, себебі енгізіліп қойған дозаның пропорциясын бағалау қиын. Бианли препаратының келесі жоспарланған 6 айлық инъекциясына дейін пациентті мұқият бақылауды және клиникалық практикаға сәйкес тиісті емдеуді қамтамасыз ету қажет.

Медицина қызметкерлеріне арналған ақпарат

Төменде келтірілген ақпарат тек медицина қызметкерлеріне арналған; медицина қызметкері оны препаратты медициналық қолдану жөніндегі толық нұсқаулыққа (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына) қосымша ретінде оқуға тиіс.

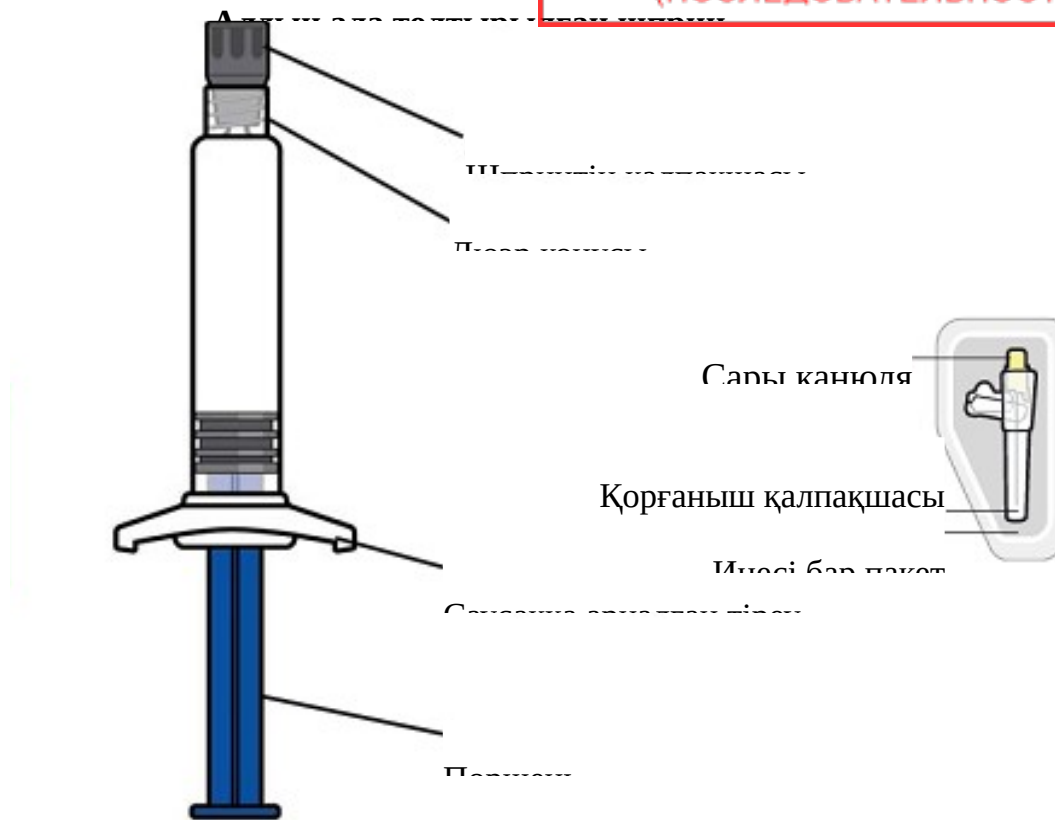
Қауіпсіздік туралы маңызды ақпарат



Шприцті ұшымен жоғары қаратып ұстап, кем дегенде 15 секунд бойы **ҚАРҚЫНДЫ** сілкіңіз, сәл демалып, содан кейін 15 секунд бойы қайтадан сілкіңіз.

Тасымалдау және сақтау 	Картон қорапшасын көлденең қалпында тасымалдау және сақтау осы препараттың жоғары концентрациясын ескере отырып, суспензияны қайта қалыптастыру процесін жеңілдетеді.
Инъекцияға дайындық	Бианли препараты (6 айда 1 рет енгізуге арналған босап шығуы ұзаққа созылатын бұлшықет ішіне енгізуге арналған палиперидон пальмитатының суспензиясы) айына 1 рет енгізуге арналған әсер етуі ұзаққа созылатын бұлшықет ішіне енгізуге арналған палиперидон пальмитатының суспензиясына қарағанда анағұрлым ұзақ және қатты сілкуді талап етеді. Медицина қызметкері Бианли препаратын бір реттік инъекция арқылы енгізуі тиіс. - Дозаны бірнеше инъекцияға бөлуге болмайды. Бианли препараты тек бөксе бұлшықетіне бұлшықет ішіне енгізуге арналған. - Қантамырға түсіп кетуін болдырмау үшін бұлшықетке баяу, терең енгізіңіз.
Дозалау режимі	Бианли препаратын әр 6 айда бір рет енгізу керек.
Жұқа жақтаулы қауіпсіз ине	Жиынтыққа кіретін жұқа жақтаулы қауіпсіз инені ғана пайдалану маңызды. Бұл ине тек Бианли препаратымен пайдалануға арналған.

Қаптаманың ішіндегісі



Жұқа жақтаулы қауіпсіз ине

1. Инъекцияға дайындық

Препараттың жоғары концентрациясын ескере отырып, біртекті суспензия алу үшін белгілі бір кезеңдерді орындау қажет.



Әрқашан шприцті оның ұшындағы қалпақша жоғары қарайтындай етіп ұстау керек.

Толығымен біртекті суспензия алу үшін шприцті келесідей сілкіңіз:

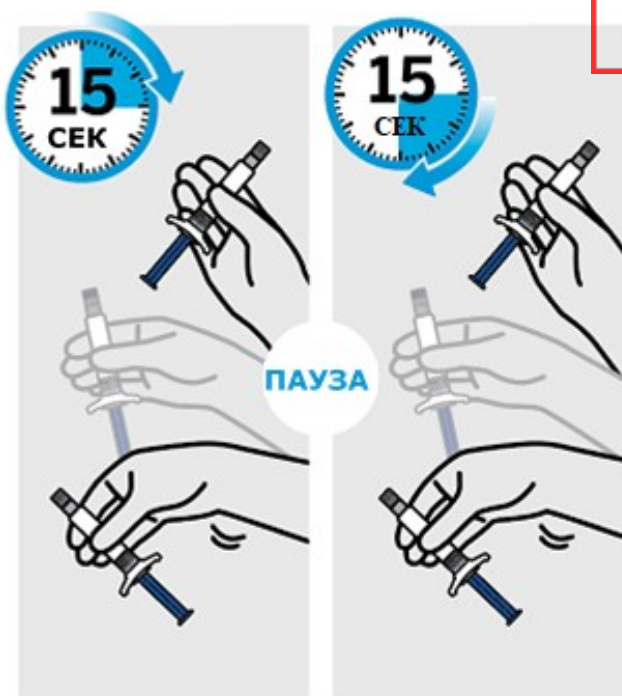
- Қысқа әрі ӨТЕ ЖЫЛДАМ жоғары, содан кейін төмен қарай қимылдармен.

- Қол ұшын босаңсыту.

Шприцті ӨТЕ ЖЫЛДАМ қимылдармен кем дегенде 15 секунд бойы сілкіңіз, содан кейін шамалы уақытқа тоқтап, содан кейін 15 секунд бойы қайтадан сілкіңіз.

Егер инъекция жасар алдында 5

минуттан астам уақыт өтсе, біртекті суспензияның қалыптасуына қол жеткізу үшін қалпақшаны жоғары қаратып ұстап, тағы да кемінде 30 секунд бойы шприцті ӨТЕ ЖЫЛДАМ сілкіңіз.



Суспензияны қатты бөлшектердің бар болу тұрғысынан тексеру



Жақсы араластырылған



- Біртекті, қою, сүтті-ақ суспензия
- Ауа көпіршіктерінің болуына жол беріледі

Жеткілікті түрде араластырылмаған

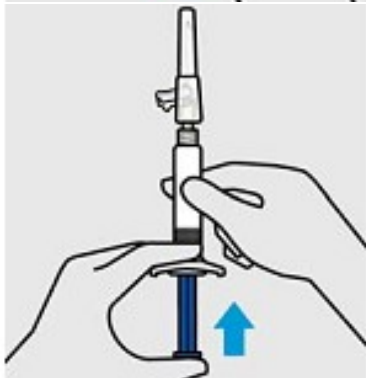
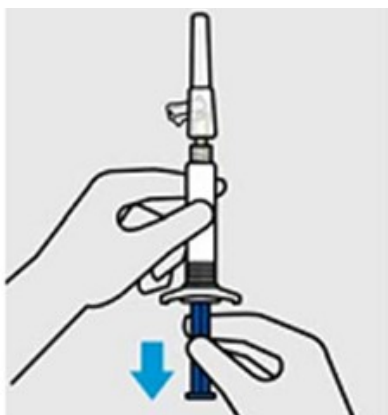
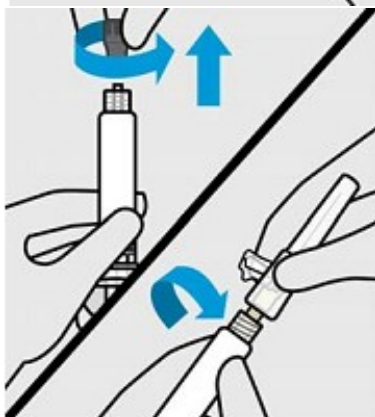
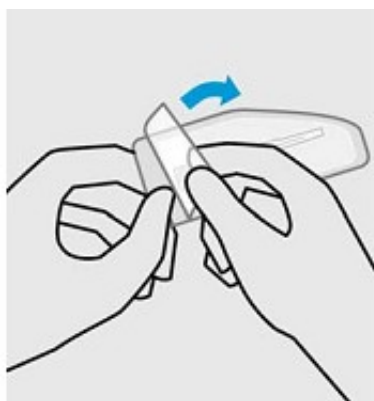


ТОҚТА

- Шприцтің жақтаулары мен үстіңгі бөлігінде қатты түрдегі препарат
- Біркелкі араластырылмаған
- Оңай қозғалатын сұйықтық

Препарат ұйындылар түзуі мүмкін. Мұндай жағдайда, шприцті қалпақшаны жоғары қаратып тұрып, қарқынды түрде 15 секунд бойы шприцті сілкіңіз, сосын тоқтаңыз да, одан кейін тағы 15 секунд бойы сілкіңіз.

Ішінде инесі бар пакетті таза беткейге орналастырыңыз.



Шприцтің ұшындағы қалпақшаны шешіп, инені жалғаңыз

1. Шприцті қалпақшасы бар ұшын жоғары қарайтындай етіп ұстаңыз.
2. Қалпақшаны бұраңыз және тартыңыз.
3. Шприцті Люэрдің конусынан ұстап тұрыңыз (иненің бекітілген жері).
4. Сағат тілімен абайлап айналдыру арқылы оған қауіпсіз инені жалғаңыз.

Жиынтыққа кіретін инені ғана пайдаланыңыз.

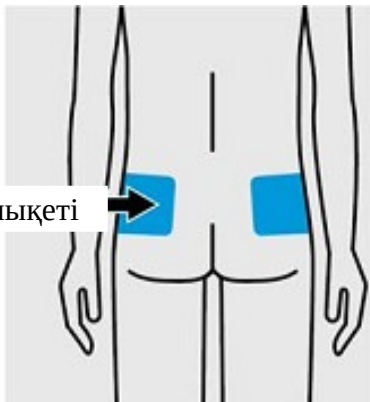
1. Поршеньді артқа тартыңыз.
2. Шприцті тік қалпында ұстап тұрыңыз.
3. Шприцтің ұшын қатты бөлшектерден тазарту үшін поршеньді абайлап артқа тартыңыз. Бұл инъекция жасаған кезде поршеньге басуды жеңілдетеді.

Ауа көпіршіктерін шығарыңыз

Иненің ұшында сұйықтық тамшылары пайда болғанша шприцтің поршенін ақырындап басып, ауаны шығарыңыз.

2. Ішіндегісін абайлап толықтай енгізіңіз және толық енгізілгеніне көз жеткізіңіз.

Бөксе бұлшықеті



Бөксеңіздің жоғарғы сыртқы квадрантындағы инъекцияға арналған орынды таңдаңыз және тазалаңыз.

Препаратты басқа ешқандай жолмен **енгізбеңіз**.

Инъекция аймағын спиртке малынған тампонмен сүртіңіз және құрғатыңыз.

Инъекция орнын тазалағаннан кейін оны **ұстамаңыз**, оған үрлеменіз немесе желпілдетпеңіз.

Иненің қорғаныш қалпақшасын шешіп алыңыз

Тікелей қимылмен иненің қорғаныш қалпақшасын шешіп алыңыз.

Қорғаныш қалпақшасын **бұрамаңыз**, себебі бұл иненің шприцке бекітілуін босаңсытуы мүмкін.

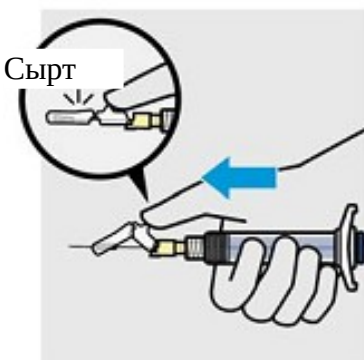


Инъекцияны баяу енгізіңіз және оның орындалғанына көз жеткізіңіз.

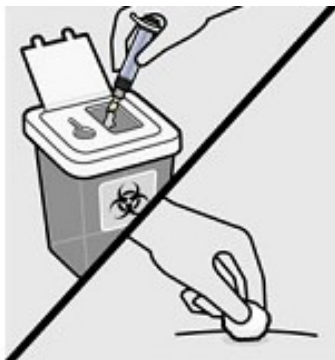
Баяу, қатты және біркелкі күш салып поршеньді тірелгенше басыңыз. Бұл шамамен 30-60 секундты алады. **Егер сіз қарсылықты байқасаңыз, поршеньге басуды жалғастырыңыз.** Бұл қалыпты болып табылады.

Ине бұлшықетте қалғанша, шприцтің барлық ішіндегісі енгізілгеніне көз жеткізіңіз.

Инені бұлшықеттен суырып алыңыз.



Инъекция аяқталғаннан кейін инені бас бармағыңыздың көмегімен немесе тегіс беткейге басу арқылы қауіпсіз құрылғыға бекітіңіз. Ине "сырт еткен дыбыс" естілгеннен кейін бекітілген деп саналады.



Тиісті утилизацияны жүргізіңіз және инъекция орнын тексеріңіз.

Шприцті өткір заттарға арналған контейнерге утилизациялау керек. Инъекция орнында аз мөлшерде қан немесе сұйықтық болуы мүмкін. Қан ағуы тоқтамағанша, мақта тампонын немесе дәке сүрткіні қоя тұрыңыз. Инъекция орнын ысқыламаңыз. Қажеттілігінше, бұласырман жабыңыз.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа, рисперидонға немесе 6.1-бөлімде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.
- балалар (жоғарыдан қараңыз)

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Қатты қозған немесе ауыр психоздық жағдайдағы пациенттерде қолдану

Бианли препаратын симптомдарды дереу бақылау қажет болған кезде жедел қозу жағдайын немесе ауыр психоздық жағдайларды емдеу үшін қолдануға болмайды.

QT аралығы

Жүрек-қантамыр ауруларына шалдыққан немесе QT ұзартылған аралық синдромына генетикалық бейімділігі бар пациенттерге палиперидонды тағайындағанда, сондай-ақ QT аралығын ұзартуға қабілетті басқа дәрілік препараттармен бірге қолданғанда сақтық таныту керек.

Қатерлі нейролептикалық синдром (ҚНС)

Палиперидонды қолдану кезінде гипертермиямен, бұлшықеттердің сіресуімен, вегетативті жүйке жүйесінің тұрақсыздығымен, сананың бұзылуымен және сарысу креатинфосфокиназасы деңгейінің жоғарылауымен сипатталатын қатерлі нейролептикалық синдромның даму жағдайлары туралы хабарланды. Қосымша клиникалық белгілерге миоглобинурия (рамбдомиолиз) және бүйректің жедел жеткіліксіздігі кіруі мүмкін. Егер пациентте ҚНС көрсететін белгілер немесе симптомдар пайда болса, палиперидонды қабылдауды тоқтату керек. Бианли препаратының ұзаққа созылатын босап шығуын ескеру керек.

Кеш дискинезия / экстрапирамидалық симптомдар

Дофаминдік рецепторлардың антагонистерінің қасиеттері бар препараттармен емдеу аясында негізінен тілдің және/немесе беттің ырғақты-еріксіз қозғалыстармен сипатталатын кеш дискинезияның дамуы байқалды. Кеш дискинезияның белгілері мен симптомдары пайда болған кезде палиперидонды қоса алғанда, барлық психозға қарсы препараттарды тоқтату туралы мәселені қарастыру керек. Бианли препаратының ұзаққа созылатын босап шығуын ескеру керек.

Психостимуляторларды (мысалы, метилфенидат) және палиперидонды бірге қабылдайтын пациенттерде сақтық таныту керек, өйткені бір немесе екі дәрілік препараттың дозасын түзету кезінде экстрапирамидалық симптомдар туындауы мүмкін. Психостимулятормен емдеуді біртіндеп тоқтату ұсынылады (4.5-бөлімді қараңыз).

Лейкопения, нейтропения және агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения және агранулоцитоз палиперидонды қолдану кезінде байқалды. Мұның алдында қандағы лейкоциттердің клиникалық маңызды мөлшері төмен немесе дәрілік заттарды қабылдаудан туындаған лейкопения/нейтропения байқалған пациенттер емнің алғашқы бірнеше айында бақылауда болуы тиіс және лейкоциттер деңгейінің клиникалық маңызды төмендеуінің алғашқы белгілері пайда болған кезде (басқа себептік факторлар болмаған кезде) Бианли препаратымен емдеуді тоқтату қажеттілігін қарастыру керек. Клиникалық маңызды нейтропениясы бар пациенттерді қызба немесе инфекцияның басқа белгілері мен симптомдары тұрғысынан, олар байқалған жағдайда дереу емдеуді бастап, байқау қажет. Ауыр дәрежелі нейтропениясы бар пациенттерде (нейтрофилдердің абсолюттік саны $< 1 \times 10^9/\text{л}$) Бианли препаратын тоқтату және оларда лейкоциттер деңгейін толық қалпына келтіргенге дейін бақылау керек. Бианли препаратының ұзаққа созылатын босап шығуын ескеру керек.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Пероральді рisperидонның немесе палиперидонның алдында белгіленген жағымдылығы жақсы пациенттерде де аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалуы мүмкін (4.8-бөлімді қараңыз)

Гипергликемия және қант диабеті

Гипергликемияның, қант диабетінің дамуы және бұрыннан бар диабеттің, соның ішінде палиперидонмен емдеудегі диабеттік кома мен кетоацидоздың өршуі туралы хабарланды. Психозға қарсы препараттарды қабылдау бойынша қолданылатын нұсқауларға сәйкес пациенттердің жағдайына тиісті клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады. Бианки препаратымен ем қабылдайтын пациенттерде гипергликемия (полидипсия, полиурия, полифагия және әлсіздік сияқты) симптомдарының пайда болуын бақылау қажет, ал қант диабетіне шалдыққан пациенттерде қандағы глюкоза деңгейін тұрақты бақылау қажет.

Дене салмағының артуы

Бианли препаратын қолдану кезінде дене салмағының едәуір артуы туралы хабарламалар болды. Дене салмағын үнемі бақылап отыру керек (4.8 бөлімін қараңыз).

Пролактинге тәуелді ісіктері бар пациенттерде қолданылуы

Зерттеулерге сәйкес тін өсірінділерінде пролактин адамның сүт безі ісіктерінде жасушалық өсуді стимуляциялауы мүмкін. Қазіргі кездегі клиникалық және эпидемиологиялық зерттеулер нейрорептиктиктерді қолданумен өзара байланысын растамағанына қарамастан тиісті анамнезі бар пациенттерді емдеу кезінде сақ болу ұсынылады. Палиперидонды пролактинге тәуелді болуы мүмкін ісіктері бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Ортостатикалық гипотензия

Кейбір пациенттерде палиперидон ортостатикалық гипотензияны туындатуы мүмкін, бұл оның альфа-адренорецепторларды бөгеу қабілетіне негізделген. Бианли препаратын расталған жүрек-қантамыр ауруларына (мысалы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі

немесе ишемия, өткізгіштіктің бұзылуы), цереброваскулярлық ауруларға шалдыққан немесе гипотензияға бейім жай-күйлері бар (мысалы, дегидратация және гиповолемия) пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Құрысулар

Бианли препаратын анамнезінде құрысулары бар және құрысу белсенділігінің шегін ықтимал төмендететін басқа да жай-күйлері бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде палиперидонның плазмалық концентрациясы жоғарылайды. Бүйрек функциясының жеңіл бұзылулары бар (креатинин клиренсі ≥ 50 мл/мин-ден ≤ 80 мл/мин-ге дейін), 1 айлық немесе 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен емдеуде тұрақты жағдайға жеткен пациенттер Бианли препаратына ауыса алады (4.2-бөлімді қараңыз). 1000 мг дозада Бианли препаратын бүйрек функциясының жеңіл бұзылулары бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды. Бианли препаратын орташа немесе ауыр дәрежедегі бүйрек функциясы (креатинин клиренсі < 50 мл/мин) бұзылған пациенттерде қолдану ұсынылмайды (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауырдың ауыр жеткіліксіздігіне шалдыққан пациенттерде (Чайлд-Пью бойынша C класы) қолдану жөніндегі деректер жоқ. Мұндай пациенттерде палиперидонды қолданған кезде сақтық таныту ұсынылады.

Деменцияға шалдыққан егде жастағы пациенттер

Бианли препаратын қолдану деменцияға шалдыққан егде жастағы пациенттерде зерттелмеген. Жалпы өлім-жітім қаупі жоғары және цереброваскулярлық жағымсыз реакциялар салдарынан деменциямен ауыратын егде жастағы пациенттерді емдеу үшін Бианли препаратын қолдану ұсынылмайды.

Төменде баяндалған рисперидонды қолдану арқылы алынған тәжірибе палиперидонға да тең дәрежеде қолданылады.

Жалпы өлім-жітім

17 бақыланатын клиникалық зерттеулердің мета-талдау нәтижелері бойынша деменцияға шалдыққан егде жастағы пациенттерде басқа атипті антипсихотиктерді, оның ішінде рисперидонды, арипипразолды, оланзапинді және кветиапинді қолдану плацебомен салыстырғанда өлім қаупінің жоғарылауымен қатар жүрді. Рисперидон қабылдаған пациенттер арасында өлім-жітім плацебо тобындағы 3.1% - бен салыстырғанда 4%-ды құрады.

Цереброваскулярлық жағымсыз реакциялар

Рисперидонды, арипипразолды және оланзапинді қоса алғанда, кейбір атипті психозға қарсы дәрілерді қабылдау кезінде деменцияға шалдыққан егде жастағы пациенттерде рандомизацияланған плацебо бақыланатын клиникалық зерттеулерде цереброваскулярлық жағымсыз реакциялардың пайда болу қаупінің шамамен үш есе жоғарылауы байқалды. Бұл қауіптің жоғарылау механизмі белгісіз.

Паркинсон ауруы және Леви денешіктерімен деменция

Дәрігерлерге Паркинсон ауруы немесе Леви денешігі бар деменцияға шалдыққан пациенттерге Бианли препаратын тағайындау кезінде ықтимал қауіптер мен артықшылықтарды мұқият бағалау ұсынылады, себебі пациенттердің екі тобы да қатерлі нейролептикалық синдромның жоғары қаупіне ұшырауы мүмкін, сондай-ақ психозға қарсы препараттарға сезімталдығы жоғары болуы мүмкін. Осы жоғары сезімталдықтың көріністеулеріне экстрапирамидалық симптомдарға қосымша түрде сананың шатасуы, ауырсыну сезімталдығының көмескіленуі, жиі құлаумен постуральді тұрақсыздық кіруі мүмкін.

Приапизм

Альфа-адренергиялық рецепторларды бөгеу қабілеті бар психозға қарсы дәрілік препараттарды (оның ішінде палиперидонды) қолдану приапизмді туындатқаны хабарланды. Егер приапизм 4 сағат ішінде жойылмаса, пациенттерді шұғыл медициналық көмекке жүгіну қажеттілігі туралы хабардар ету керек.

Дене температурасының реттелуі

Дене температурасын төмендетуге организм қабілетінің нашарлауы психозға қарсы дәрілік препараттарды қолданумен байланысты. Бианли препаратын дене температурасының көтерілуіне ықпал ететін жағдайларда қалуы мүмкін пациенттерге тағайындағанда сақ болу ұсынылады, мысалы, күшейтілген дене жүктемесі, жоғары температураның әсері, антихолинергиялық белсенділігі бар дәрілік препараттармен бірге қолданған кезде немесе сусыздану кезінде.

Веналық тромбозмболия (ВТЭ)

Психозға қарсы препараттармен емдеу кезінде веноздық тромбозмболия жағдайлары туралы хабарланды. Психозға қарсы препараттарды қабылдайтын пациенттерде веналық тромбозмболияның пайда болу қаупі факторларының болуы жиі байқалатындықтан, Бианли препаратымен емдеу басталғанға дейін және кезінде ВТЭ қаупінің барлық ықтимал факторларын анықтау және алдын алу шараларын қабылдау керек.

Құсуға қарсы әсері

Палиперидонның клиникаға дейінгі зерттеулерінде құсуға қарсы әсері байқалды. Бұл әсердің көріністелуі белгілі бір дәрілік препараттармен артық дозалану белгілері мен симптомдарын немесе ішектің бітелуі, Рейе синдромы және ми ісігі секілді жағдайларды бүркемелеуі мүмкін.

Препаратты енгізу

Бианли препаратын қантамырға кездейсоқ енгізуді болдырмау үшін сақтық шараларын ұстану қажет.

Босаң нұрлы қабықтың интраоперациялық синдромы

Босаң нұрлы қабықтың интраоперациялық синдромы Бианли препараты сияқты $\alpha 1$ -адренорецептор антагонистерімен ем алған пациенттерде катарактаны алып тастау бойынша операция кезінде пациенттерде байқалды (4.8-бөлімді қараңыз).

Босаң нұрлы қабықтың интраоперациялық синдромы операция кезінде және одан кейін көздің асқыну қаупін арттыруы мүмкін. Операция басталғанға дейін офтальмолог-хирургты қазіргі уақытта немесе бұрын $\alpha 1$ -адренорецепторлар антагонистерінің қасиеттеріне ие дәрілік заттарды қолданғаны туралы хабардар ету қажет. Катарактаны алып тастау бойынша операция алдында $\alpha 1$ -адренорецепторлардың антагонистерімен емдеуді тоқтатудың әлеуетті пайдасы анықталмаған және психозға қарсы препараттармен жүргізілетін емді тоқтатумен байланысты қауіптерді ескере отырып, бағалануы тиіс.

Қосымша заттар

Бұл дәрілік препараттың құрамында бір дозаға 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни құрамында іс жүзінде натрий жоқ.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Бианли препаратын QT аралығын ұзартатын дәрілік препараттармен, мысалы, 1А класының (мысалы, хинидинмен, дизопирамидпен) және III класының аритмияға қарсы препараттарымен (мысалы, амиодаронмен, соталолмен), кейбір антигистаминдік препараттармен, антибиотиктермен (мысалы, фторхинолондармен), кейбір басқа антипсихотиктермен және кейбір безгекке қарсы препараттармен (мысалы, мефлохинмен)

тағайындағанда сақ болу ұсынылады. Бұл тізім болжалды сипатқа ие және толыққанды болып табылмайды.

Бианли препаратының басқа дәрілік препараттарға әсер ету ықтимал қабілеті

Палиперидон Р450 цитохромының изоферменттерімен метаболизденетін дәрілік заттармен клиникалық маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесуді туындатады деп күтілмейді.

Палиперидон негізінен ОЖЖ-ға әсер ететіндігін ескере отырып (4.8-бөлімді қараңыз), Бианли препаратын транквилизаторлар, психозға қарсы дәрілердің көпшілігі, ұйықтататын дәрілер, апиындар және т. б. сияқты орталықтан әсер ететін басқа препараттармен немесе алкогольмен біріктірілімде сақтықпен қолдану қажет.

Палиперидон леводопаның антагонисі және дофаминдік рецепторлардың басқа агонистері ретінде әсер ете алады. Егер осы біріктірілім қажет деп есептелсе, атап айтқанда Паркинсон ауруының соңғы сатысында әрбір препараттың ең төменгі тиімді дозасын тағайындау керек.

Ортостатикалық гипотензияны туындатуы әлеуетті қабілетінің салдарынан (4.4-бөлімді қараңыз), Бианли препаратын осы әсерді әлеуетті түрде туындатуға қабілетті басқа дәрілік препараттармен, мысалы, басқа антипсихотиктермен, трициклді антидепрессанттармен бірге қолданғанда аддитивті әсер орын алуы мүмкін.

Палиперидонды құрысу шегін төмендетуге қабілетті басқа дәрілік препараттармен (мысалы, фенотиазиндермен немесе бутирофенондармен, трициклді антидепрессанттармен немесе серотонинді қайта қармаудың селективті тежегіштерімен, трамадолмен, мефлохинмен және т. б.) сақтықпен біріктіріп қолдану керек.

Тепе-тең жағдайда босап шығуы ұзаққа созылатын пероральді палиперидонды (күніне 1 рет 12 мг) босап шығуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроексі таблеткаларымен (күніне 1 рет 500-2000 мг) біріктірілімде қолдану вальпроаттың фармакокинетикасына тепе-тең жағдайда әсер еткен жоқ.

Бианли препаратының литиймен өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілмеген, алайда, фармакокинетикалық өзара әрекеттесу ықтималдылығы аз.

Басқа дәрілік заттардың Бианли препаратына әлеуетті әсері

In vitro зерттеулері палиперидон метаболизміне CYP2D6 және CYP3A4 ең аз қатысуын анықтады, алайда бұл изоферменттердің *in vitro* немесе *in vivo* палиперидонның метаболизмінде маңызды рөл атқаратындығы туралы ешқандай дәлел жоқ. Пероральді палиперидонды CYP2D6 изоферментінің белсенді тежегіші пароксетинмен бірге қолдану палиперидонның фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсерін көрсеткен жоқ.

Тәулігіне 2 рет 200 мг карбамазепинмен босап шығуы ұзаққа созылатын пероральді палиперидонды бірге қолдану палиперидонның C_{max} және AUC шамамен 37%-ға төмендеуіне әкелді. Бұл төмендеу айтарлықтай дәрежеде бүйрек Р-гликопротеин карбамазепинінің индукциясы нәтижесінде палиперидон бүйрек клиренсінің 35%-ға артуымен байланысты болуы мүмкін. Несеппен өзгермеген түрде бөлінетін әсер етуші зат мөлшерінің аздап төмендеуі бірлесіп қолданған кезде карбамазепин CYP арқылы метаболизмге немесе палиперидонның биожетімділігіне болмашы әсер етеді деп болжауға мүмкіндік береді. Палиперидонның плазмалық концентрациясының едәуір төмендеуі карбамазепиннің жоғары дозаларында пайда болуы мүмкін. Карбамазепинмен емдеудің басында Бианли препаратының дозасын қайта бағалау және қажет болған жағдайда, оны арттыру керек. Керісінше, карбамазепинді тоқтатқан кезде Бианли препаратының дозасы қайта бағалануы және қажет болған жағдайда, азайтылуы тиіс. Бианли препаратының ұзаққа созылатын босап шығуын ескеру қажет.

12 мг бір реттік дозада босап шығуы ұзаққа созылатын пероральді палиперидон таблеткаларын босап шығуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроексі таблеткаларымен (күніне бір рет 500-ден екі таблетка) мүмкін пероральді сіңірілудің жоғарылауы нәтижесінде

палиперидонның $C_{\max}$ және AUC шамамен 50%-ға жоғарылауына әкеп соққан. Жалпы клиренске ешқандай әсер ету байқалмағандықтан, босап шығуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроксі таблеткалары мен бөксе бұлшықетіне жасалатын Бианли препаратының бұлшықетішілік инъекциясы арасында клиникалық маңызды өзара әрекеттесу күтілмейді. Аталған өзара әрекеттесу Бианли препараты үшін зерттелмеген.

Бианли препаратын рisperидонмен немесе пероральді палиперидонмен біріктіріп қолдану

Палиперидон рisperидонның негізгі белсенді метаболиті болып табылатындықтан, Бианли препаратын рisperидонмен немесе пероральді палиперидонмен ұзақ уақыт бойы біріктіріп қолданған кезде сақтық таныту керек. Бианли препаратын психозға қарсы басқа препараттармен біріктіріп қолдануды қамтитын қауіпсіздік туралы деректер шектеулі.

Бианли препаратын психостимуляторлармен біріктіріп қолдану

Психостимуляторларды (мысалы, метилфенидатты) палиперидонмен біріктіріп қолдану бір немесе екі препараттың дозасының өзгеруі аясында экстрапирамидалық симптомдардың туындауына әкеп соғуы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу әлеуеті сақталған әйелдер

Бианли препаратын бір рет енгізгеннен кейін плазмадағы палиперидонның белгілі бір деңгейі болжалды түрде 4 жылға дейін сақталады (5.2-бөлімді қараңыз). Мұны бала туу жасындағы әйелдерді емдер алдында ескерген жөн, атап айтқанда, келешектегі жүктілік немесе бала емізу мүмкіндігін қарастыру қажет. Жүкті болуды жоспарлаған әйелдерде Бианли препаратын қажет болған жағдайда ғана қолдану керек.

Жүктілік

Жүктілік кезінде палиперидонды қолдану жөнінде талапқа сай деректер жоқ. Палиперидон пальмитатын бұлшықет ішіне енгізу және палиперидонды пероральді қабылдау жануарларға жүргізілген зерттеулерде тератогендік әсер етпеді, бірақ репродуктивті уыттылықтың басқа да түрлері байқалды (5.3-бөлімді қараңыз). Жүктіліктің үшінші триместрінде палиперидон әсеріне ұшыраған жаңа туған нәрестелерде экстрапирамидалық симптомдарды және/немесе босанудан кейінгі ауырлық дәрежесі мен ұзақтығы бойынша ерекшеленуі мүмкін, тоқтату синдромын қоса алғанда, жағымсыз реакциялардың пайда болу қаупі бар. Ажитация, гипертензия, гипотензия, тремор, ұйқышылдық, респираторлық дистресс-синдром немесе тамақтану мінез-құлқының бұзылу жағдайлары туралы хабарланды. Осы себепті жаңа туған нәрестелердің жағдайын мұқият бақылау керек.

Палиперидон плазмада 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының бір реттік дозасын енгізгеннен кейін 18 айға дейін анықталған. Бианли препаратын бір рет енгізгеннен кейін плазмадағы палиперидонның әсері шамамен 4 жылға дейін сақталады деп күтілуде (5.2-бөлімді қараңыз). Бианли препаратын жүктілікке дейін және жүктілік кезінде қолдану жаңа туған нәрестеде жағымсыз реакцияларға әкелуі мүмкін. Егер орынды қажеттілігі болмаса, Бианли препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Лактация

Емізетін әйелде палиперидонның емдік дозаларын қолданғанда, соңғысы емізілетін балаға әсер етуі мүмкін мөлшерде емшек сүтімен бөлінеді. Бианли препаратын бір рет енгізгеннен кейін оның плазмадағы деңгейі 4 жылға дейін сақталуы болжанатындықтан (5.2-бөлімді қараңыз), емшек еметін сәбилерде тіпті Бианли препаратын емшекпен емізуге дейін көп уақыт қолданғанда да жағымсыз реакциялардың даму қаупі болуы мүмкін. Қазіргі уақытта ем

қабылдап жүрген немесе соңғы 4 жыл бойы Бианли препаратын қабылдап жүрген пациенттер емшекпен емізбеуі тиіс.

Фертильділігі

Клиникаға дейінгі зерттеулерде маңызды әсерлер байқалмады.

4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер ету

Палиперидон тыныштандыратын әсер, ұйқышылдық, естен тану, көрудің бұлыңғырлануы сияқты жүйке жүйесі мен көру функцияларына әсер етуі мүмкін болғандықтан, көлік құралдарын басқаруға және механизмдермен жұмыс істеуге болмашы немесе орташа әсер етуі мүмкін (4.8-бөлімді қараңыз). Сондықтан пациенттерге Бианли препаратына олардың жеке сезімталдығы анықталғанға дейін көлік құралын басқарудан және механизмдермен жұмыс істеуден бас тарту ұсынылады.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Бианли препаратын рандомизацияланған салыстырмалы жасырын белсенді бақыланатын клиникалық зерттеуде пациенттердің $\geq 5\%$ -ында байқалған анағұрлым жиі жағымсыз реакциялар: жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, инъекция орнындағы реакциялар, дене салмағының артуы, бас ауыруы және паркинсонизм.

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Төменде палиперидон пальмитатымен клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша бағаланған жиілік санаттары бойынша палиперидонды қолдануға байланысты хабарланған барлық жағымсыз реакциялар келтірілген. Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес келтіріледі: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ және $< 1/100$), *сирек* ($\geq 1/10000$ және $< 1/1000$), *өте сирек* ($< 1/10000$), *белгісіз* (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

Жиіліктің әрбір санаты шеңберінде жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің кему тәртібімен атап көрсетілген

Жүйелік-ағзалық класс	Препараттың жағымсыз реакциялары				
	Жиілігі				
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Белгісіз ^a
Инфекциялық және паразиттік аурулар		жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, несеп шығару жолдарының инфекциялары, тұмау	пневмония, бронхит, тыныс алу жолдарының инфекциясы, синусит, цистит, құлақ инфекциялары, тонзиллит, онихомикоз, целлюлит, тері асты абсцесі	көз инфекциялары, акародерматит	

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар			лейкоциттер санының төмендеуі, анемия	нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилдер санының артуы	агранулоцитоз
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар			аса жоғары сезімталдық		анафилактикалық реакция
Эндокринді жүйе тарапынан бұзылулар		гиперпролактинемия ^b		антидиурездік гормон секрециясының бұзылуы, несепте глюкозаның болуы	
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар		гипергликемия, дене салмағының артуы, дене салмағының төмендеуі, тәбеттің төмендеуі	қант диабеті ^d , гиперинсулинемия, тәбеттің жоғарылауы, анорексия, қандағы триглицеридтер деңгейінің жоғарылауы, қандағы холестерин деңгейінің жоғарылауы	диабеттік кетоацидоз, гипогликемия, полидипсия	судан уыттану
Психиканың бұзылуы	Ұйқысыздық ^e	ажитация, депрессия, үрейлену	ұйқының бұзылуы, мания, либидоның төмендеуі, күйгелектік, қорқынышты түстер	кататония, сананың шатасуы, сомнамбулизм, жазық аффект, аноргазмия	түнгі ұйқы кезінде тамақтанудың бұзылуы

Жүйке жүйесінің бұзылуы		паркинсонизм ^c , акатизия ^c , тыныштандыру/ ұйқышылдық, дистония ^c , бас айналу, дискинезия ^c , тремор, бас ауыруы	кеш тану, психомоторлық аса жоғары белсенділік, постуральді бас айналу, зейін қоюдың бұзылуы, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия	ық синдром, церебральді ишемия, тітіркендіргіштерге реакцияның болмауы, естен айырылу, сананың көмескі деңгейі, құрысулар ^e , тепе-теңдіктің бұзылуы, қимыл үйлесімінің бұзылуы, бастың дірілдеуі	диабеттік кома
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар			көрудің бұлыңғырлануы, конъюнктивит, көздің құрғауы	глаукома, көз қимылының бұзылуы, көз алмаларының шеңберлі қимылы, көз қарығу, көзден жас ағудың артуы, көз гиперемиясы	босаң нұрлы қабық синдромы (интраоперациялық)
Есту және тепе-теңдік мүшелері тарапынан бұзылулар			вертиго, құлақтағы шуыл, құлақтың ауыруы		

Жүрек тарапынан бұзылулар		тахикардия	атриовентрикулярлық блокада, өткізгіштіктің бұзылуы, электрокардиограммадағы QT аралығының ұзаруы, постуральді ортостатикалық тахикардия синдромы, брадикардия, электр кардиограммадағы бұзылулар, пальпитациялар	жүрекшелер фибрилляциясы, синусты аритмия	
Қантамырлар тарапынан бұзылулар		гипертензия	гипотензия, ортостатикалық гипотензия	өкпе эмболиясы, веналар тромбозы, қызару	ишемия
Тыныс алу жолдары, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар		жөтел, мұрынның бітелуі	ентігу, фаринголарингеальді ауырсыну, мұрыннан қан кету	ұйқыдағы апноэ синдромы, өкпедегі іркілісті құбылыстар, тыныс алу жолдарындағы іркілісті құбылыстар, сырыл, ысқырықты дем	аса жоғары желдету, аспирациялық пневмония, дисфония
Асқазан-ішек бұзылыстары		іштің ауыруы, жүрек айнуы, құсу, іш қату, диарея, диспепсия, тіс ауыруы	іштегі жайсыздық, гастроэнтерит, дисфагия, ауыздың құрғауы, метеоризм	панкреатит, ішек обструкциясы, тілдің ісінуі, нәжістің тоқтамауы, фекалома, хейлит	ішектің бітелуі

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар		трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы	гамма-глутамил-трансфераза деңгейінің жоғарылауы, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы		сарғаю
Тері және теріасты шелінің тарапынан бұзылулар			бөртпе, қышыну, есекжем, алопеция, экзема, терінің құрғауы, эритема, акне	дәрілік бөртпе, гиперкератоз, себореялық дерматит, қайызғақ	Стивенс-Джонсон синдромы / уытты эпидермальді некролиз, ангионевроздық ісіну, тері түсінің өзгеруі
Қаңқа бұлшықеті және дәнекер тін тарапынан бұзылулар		қаңқа-бұлшықет ауыруы, арқаның ауыруы, артралгия	қандағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, бұлшықеттің түйілуі, буын қозғалысының шектелуі, бұлшықет әлсіздігі	рабдомиолиз, буындардың ісінуі	мүсіннің бұзылуы
Бүйрек және несеп шығару жолдарының тарапынан бұзылулар			несеп ұстамау, полла-киурия, дизурия	несеп шығару іркілісі	
Жүктілік, босанғаннан кейінгі және перинаталды жай-күйлер					жаңа туған нәрестелердегі тоқтату синдромы (4.6-бөлімді қараңыз)

Жыныс мүшелері мен сүт безі тарапынан бұзылулар		аменорея	эректильді дисфункция, эякуляцияның бұзылуы, етеккір оралымының бұзылуы ^е , гинекомастия, галакторея, сексуалдық дисфункция, сүт бездеріндегі ауырсыну	приапизм, сүт бездерінің жайсыздығы, сүт бездерінің қатаюы, емшектің ұлғаюы, қынаптық бөлінділер	
Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар		гипертермия, астения, қажу, енгізу орнындағы реакциялар	беттің ісінуі, ісінуі ^е , дене температурасының жоғарылауы, жүрістің бұзылуы, кеуденің ауыруы, кеудедегі жайсыздық, жалпы дімкәстік, тығыздану	гипотермия, қызба, шөлдеу, препаратты тоқтату синдромы, инъекция орнындағы абсцесс, инъекция орнындағы целлюлит, инъекция орнындағы киста, инъекция орнындағы гематома	дене температурасының төмендеуі, инъекция орнындағы некроз, инъекция орнындағы ойық жара
Жарақаттар, улану және емшаралардың асқынулары			құлау		

^a Жағымсыз реакциялардың жиілігі "белгісіз" деп айқындалады, өйткені бұл реакциялар палиперидон пальмитатының клиникалық зерттеулері кезінде байқалмаған. Деректер тіркеуден кейінгі қадағалаудың өздігінен келіп түскен хабарламаларынан алынды және олардың жиілігін анықтау мүмкін емес немесе олар рисперидонды (кез-келген түрдегі) немесе палиперидонды пероральді қолдану үшін тіркеуден кейінгі бақылау зерттеулерінен/есептерінен алынды.

^b Төмендегі "Гиперпролактинемия" қараңыз.

^c Төмендегі "Экстрапирамидалық симптомдар" қараңыз.

^d Плацебо-бақыланатын зерттеулерде қант диабеті плацебо тобындағы 0.39% - бен салыстырғанда 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын алған пациенттердің 0.32% - ында байқалды. Барлық клиникалық сынақтардың жиынтық деректерінен жалпы жиілік 1 айлық палиперидон пальмитатын қабылдаған барлық субъектілерде 0.65%-ды құрады.

^e **Ұйқысыздық:** ұйқының бұзылуын, интрасомниялық бұзылысты қамтиды; **Құрысулар:** ауқымды құрысу ұстамасын қамтиды; **Ісіну:** жайылған ісінуді, шеткері ісінуді, жұмсақ ісінуді қамтиды; **Етеккір оралымының бұзылуы:** етеккір оралымының бұзылуын, етеккірдің тұрақты келмеуін, олигоменореяны қамтиды.

Рисперидонды қолдану кезінде байқалған жағымсыз реакциялар

Палиперидон рисперидонның белсенді метаболиті болып табылады, сондықтан осы препараттардың жағымсыз реакцияларының бейіндері (пероральді және инъекциялық дәрілік түрлерді қоса алғанда) дәрілік заттардың екеуіне де қатысы бар.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Анафилаксиялық реакция

Сирек жағдайларда бұрын пероральді рисперидон немесе пероральді палиперидон қабылдаған пациенттерде тіркеуден кейінгі қолдану барысында 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын қолданғаннан кейін анафилаксиялық реакциялар туралы хабарланды (4.4-бөлімді қараңыз).

Инъекция орнындағы реакциялар

Бианли препаратының клиникалық сынақтарында пациенттердің 10.7% - ы инъекция енгізілген жерге байланысты жағымсыз реакция туралы хабарлады (салыстыру препаратын алған пациенттердің 4.5% - ы - 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты). Бұл жағдайлардың ешқайсысы ауыр болған жоқ және препараттың тоқтатылуына әкелген жоқ. Зерттеушілердің пікірінше, жағдайлардың ≥95% - ында тығыздану, қызару және домбығу болмаған немесе орташа болған. Визуалды ұқсас шкала негізінде жасалған инъекция орнындағы ауырсынуды бағалау уақыт өте келе төмен ауырсыну деңгейін және оның қарқындылығының төмендеуін көрсетті.

Экстрапирамидалық симптомдар

Бианли препаратымен клиникалық сынақтарда акатизия, дискинезия, дистония, паркинсонизм және тремор пациенттердің 3.6%, 1.5%, 0.6%, 5.0% және тиісінше 0.2%-ында байқалған.

Экстрапирамидалық симптомдар келесі терминдерді біріктіріп талдау арқылы бағаланды: паркинсонизм (экстрапирамидалық бұзылыстарды, экстрапирамидалық симптомдарды, "қосу-өшіру" феноменін, Паркинсон ауруын, паркинсонизмдік дағдарысты, сілекей гиперсекрециясын, қимыл-қозғалыс аппаратының қимыл шектелісін, "тісті дөңгелек" типі бойынша сіресуді, брадикинезияны, гипокинезияны, маска тәрізді бетті, бұлшықеттің ширығуын, акинезияны, шүйде бұлшықеттерінің сіресуін, паркинсонизмдік жүріс-тұрысты, аномальді глабеллярлы рефлекс пен паркинсонизмдік треморды қамтиды), акатизия (акатизияны, мазасыздықты, гиперкинезияны және мазасыз аяқ синдромын қамтиды), дискинезия (дискинезия, хорей, қозғалыс бұзылыстары, бұлшықеттің тартылуы, хореоатетоз,

атетоз және миоклонус), дистония (дистонияны, омыртқа бағанының мойын бөлімінің спазмын, эмпростотонусты, окулогирлік криз, оромандибулярлы дистония, келекету әжімін, тетанияны, гипертонусты, қисық мойынды, бұлшықеттің еріксіз жиырылуын, бұлшықеттің контрактурасын, блефароспазмды, көз алмаларының айналма қозғалысын, тілдің салдануын, бет спазмын, ларингоспазмды, миотонияны, опистотонусты, ауыз-жұтқыншақ спазмын, бұлшықеттің үлкен жиырылу жағына қарай дененің қисаюын, тіл спазмы мен тризмді қамтиды) және тремор (треморды, әрекет треморын қамтиды).

Дене салмағының өзгеруі

Бианли препаратын 12 айлық клиникалық зерттеуде салыстырмалы жасырын кезеңнің бастапқы бағасынан салыстырмалы жасырын кезеңнің соңына дейін дене салмағының патологиялық пайыздық өзгерісі бар қатысушылар саны төмендегі кестеде келтірілген. Салыстырмалы жасырын кезеңнің бастапқы бағасынан оның аяқталуына дейінгі дене салмағының жалпы орташа өзгеруі Бианли тобында +0.10 кг және 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты тобында +0.96 құрады. 18-25 жастағы пациенттерде Бианли тобындағы дене салмағының орташа (SD) өзгеруі -0.65 (4.955) кг, ал 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты тобында +4.33 (7.112) кг құрады. Артық дене салмағы бар пациенттерде (АДС 25-тен < 30-ға дейін) Бианли тобында дене салмағының орташа өзгеруі -0.53 кг, ал 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты тобында +1.15 кг құрады.

Бастапқы мәннен (салыстырмалы жасырын емдеу кезеңінде) оның аяқталуына дейін дене салмағының патологиялық пайыздық өзгеруі бар пациенттер саны

Дене салмағының пайыздық өзгеруі	ЗАПП ¹ (N=219)	Бианли (N=473)
≥ 7% төмендеу	15 (6.8%)	43 (9.1%)
≥ 7% ұлғаю	29 (13.2%)	50 (10.6%)

¹ ЗАПП - 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты

Гиперпролактинемия

Бианки препаратын 12 айлық клиникалық зерттеуде салыстырмалы жасырын кезеңдегі бастапқы мәндерден пролактин деңгейінің орташа (SD) өзгеруі 6 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты тобындағы ерлерде -2.19 (13.61) мкг/л және әйелдерде -4.83 (34.39) мкг/л құрады және 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты тобындағы әйелдерде 9.03 (40.94) мкг /л құрады. Салыстырмалы жасырын фазада 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты тобындағы 3 әйелде (4.3%) және 6 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты тобындағы 5 әйелде (3.3%) аменорея байқалды.

Класс-спецификалық әсерлер

Психозға қарсы препараттарды қабылдау кезінде мыналар байқалуы мүмкін: QT аралығының ұзаруы, қарыншалық аритмия, (қарыншалық фибрилляция, қарыншалық тахикардия), кенеттен болған түсініксіз өлім, жүректің тоқтап қалуы және "пируэт" типі бойынша қарыншалық тахикардия.

Психозға қарсы дәрілік заттарды қабылдау кезінде өкпе эмболиясы мен терең веналар тромбозы жағдайларын қоса, веналық тромбоэмболия жағдайлары туралы хабарланды (жиілігі белгісіз).

Күмән келтіретін жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Препараттың "пайда – қауіп" арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында препаратты тіркегеннен кейін күмән келтіретін жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күмән келтіретін жағымсыз реакциялары туралы Еуразиялық экономикалық одаққа мүше

мемлекеттердің жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарлау жүйелері арқылы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы

Мекенжайы: Астана қ., 010000, А. Иманов к-сі, 13

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы" ШЖҚ РМК

pdlc@dari.kz

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

"Интернет" ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайт: www.ndda.kz

Ресей Федерациясы

Мекенжайы: 109012, Мәскеу, Славян алаңы, 4 үй, құр. 1

Денсаулық сақтау саласындағы федералды қадағалау қызметі (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронды пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Артық дозалануы

Симптомдары

Жалпы, күтілетін белгілер мен симптомдар – бұл палиперидонның белгілі фармакологиялық әсерінің күшеюінен туындайтын симптомдар, мысалы, ұйқышылдық және тыныштандыратын әсер, тахикардия және артериялық гипотензия, QT аралығының ұзаруы және экстрапирамидалық симптомдар. "Пируэт" типті қарыншалық тахикардия және қарыншалық фибрилляция пациентте палиперидонның пероральді түрімен артық дозаланғанда байқалды. Жедел артық дозалану жағдайында бірнеше препаратты қабылдаудан артық дозалану ықтималдығын ескеру керек.

Емі

Емдеу және қалпына келтіру қажеттілігін бағалау кезінде дәрілік препараттың әсер ету ұзақтығына және палиперидонның жартылай шығарылуының ұзақ кезеңіне назар аудару қажет. Палиперидонға спецификалық антидот жоқ. Жалпы демеуші шараларды қабылдау қажет. Оттегінің талапқа сай келіп түсуі мен желдетуді қамтамасыз ету мақсатында тыныс алу жолдарының бос өткізгіштігі үшін жағдай жасау қажет.

Ықтимал аритмияны анықтау үшін ЭКГ тұрақты мониторингін қоса алғанда, жүрек-қантамыр жүйесінің функциясын бақылауды дереу бастау қажет. Тамырлық коллапс пен артериялық қысым төмендеген жағдайда тиісті шаралар қабылдау керек, мысалы, ерітінділерді және/немесе симпатомиметиктерді вена ішіне енгізу. Ауыр экстрапирамидалық симптомдар дамыған кезде антихолинергиялық препараттар қолданылады. Пациенттің жағдайы қалпына келгенше тұрақты медициналық бақылау мен мониторингілеуді жалғастыру керек.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Жүйке жүйесі. Психолептиктер. Антипсихотиктер. Басқа антипсихотиктер. Палиперидон.

АТХ коды: N05AX13

Әсер ету механизмі

Палиперидон фармакологиялық қасиеттері дәстүрлі нейролептиктерден ерекшеленетін моноаминергиялық рецепторлардың селективті блокаторы болып табылады. Палиперидон серотонинергиялық 5-HT₂ және дофаминергиялық D₂-рецепторларымен тығыз байланысады.

Палиперидон сонымен қатар альфа 1-адренорецепторларды және біршама әлсіз Н1-гистамин рецепторларын және альфа 2-адренорецепторларды бөгейді. Палиперидон энантиомерлерінің фармакологиялық белсенділігі (+) және (-) сапалық және сандық жағынан бірдей.

Палиперидон холинергиялық рецепторлармен байланыспайды. Палиперидон шизофрения симптомдарын жеңілдететін D2-рецепторларының күшті антагонисі болып табылса да, ол аз дәрежеде каталепсияға әкеп соғады және дәстүрлі нейролептиктермен салыстырғанда қозғалыс функцияларын төмендетеді. Орталық серотонин антагонизмінің үстемдігі палиперидонның экстрапирамидалық жағымсыз әсерлерін туындату қабілетін төмендетуі мүмкін.

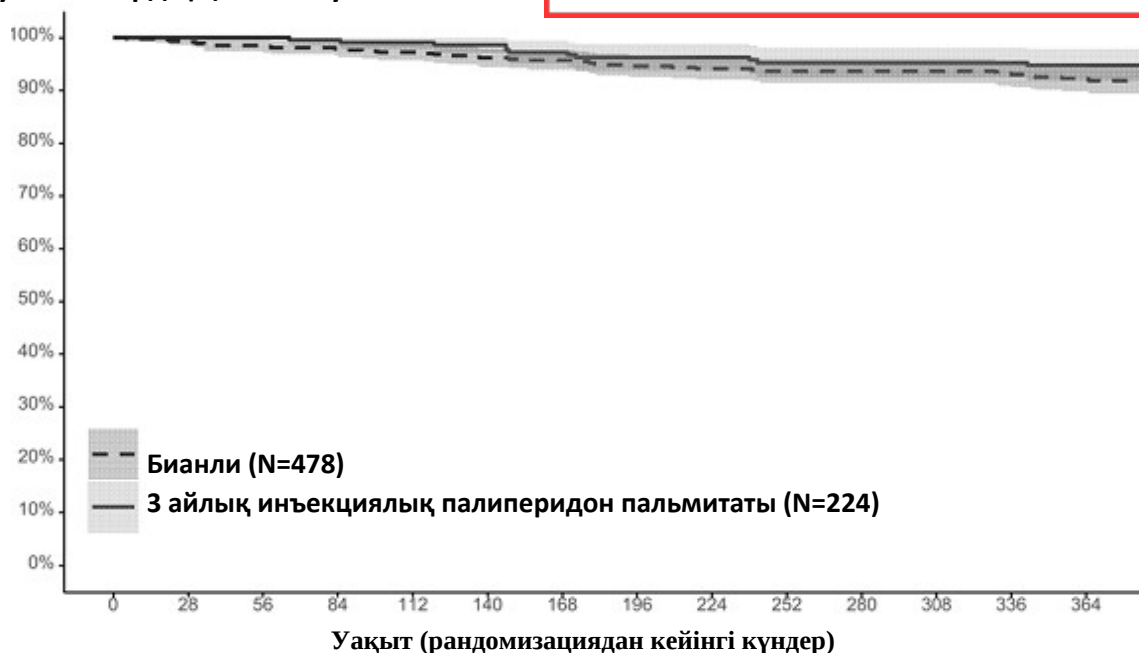
Клиникалық тиімділігі

1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен кем дегенде төрт ай бойы немесе 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының 1 циклдык инъекциясымен қажетті ем қабылдаған пациенттерде шизофренияны демеуші ем ретінде Бианли препаратының тиімділігі 3-ші фазада, рандомизацияланған салыстырмалы жасырын, белсенді-бақыланатын интервенциялық көп орталықты зерттеуде ересек пациенттердегі ең болмағанда бірдей тиімділікті растау үшін параллель топтарда бағаланды. Бастапқы соңғы нүкте қайталануға дейінгі уақыт болды.

Зерттеу ашық фазадан тұрды, оған скрининг, өтпелі және демеуші фазалар қамтылды, содан кейін 12 айлық салыстырмалы жасырын фаза болды, мұнда пациенттер Бианли препаратын немесе 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын алу үшін рандомизацияланды. Тиісті ем қабылдаған 702 пациент Бианли препаратын (478 пациент) немесе 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын (224 пациент) алу үшін 2:1 қатынасында рандомизацияланды. Пациенттер не Бианли препаратын инъекциялаудың 2 циклын (барлығы 4 инъекция; Бианли препаратын плацебомен кезектестіру), не зерттеудің 12 айы ішінде инъекциялар арасында жүйелі жоспарлы барумен 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының 4 инъекциясын алды. Салыстырмалы жасырын фаза кезінде дозаны түзетуге рұқсат етілмеді. Пациенттер қайталану басталғанға дейін, емді тоқтату / зерттеуден шығып қалу критерийлерін орындағанға дейін немесе зерттеудің соңына дейін осы фазаға қатысуды жалғастырды.

Салыстырмалы жасырын емнің 12 айлық кезеңінде қайталану оқиғасы Бианли препаратымен емдеу тобындағы пациенттердің 7.5%-ында және 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын алған топтағы пациенттердің 4.9% - ында тіркелді; Каплан-Мейер бойынша есептік айырмашылық (Бианли - 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты) 2.9%-ға тең болды (95% СА : -1.1% - дан 6.8% - ға дейін). 1-суретте 700 және 1000 мг Бианли және 350 мг және 525 мг 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты үшін рандомизациядан бастап 12 айлық салыстырмалы жасырын белсенді бақыланатын фаза ішінде жақындаған қайталануға дейінгі уақыт үшін Каплан-Мейер кестесі (95% сенімді аралықпен) көрсетілген.

Субъектілердің қайталанусыз есептік пайызы



1-сурет: Қайталанусыз қатысушылардың пайызы үшін Каплан-Мейер қисығы (95% дәл сенімділік аралықпен)

Тиімділік нәтижелері емдеудің екі тобының қосалқы топтарында (жынысы, жасы, нәсілі) бірізді болды.

Бианли препараты тиімділігі бойынша DSM-5 сәйкес шизофрения диагнозы қойылған ересек пациенттерде 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатынан кем түспейтіні анықталды. 95% ДИ жоғарғы шегі (6.8%) белгіленген кем емес шекті деңгейден аз болды (10%).

Балалар

Еуропалық дәрілік агенттікке шизофренияны емдеу үшін педиатриялық популяцияның барлық түрлерінде жүргізілген Бианли препаратын зерттеу нәтижелерін ұсынбауға рұқсат етілді. Балаларда қолдану туралы ақпарат 4.2-бөлімде қамтылған.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Бианли препаратының фармакокинетикасының сипаттамалары бөксе бұлшықетіне енгізілгеннен кейін ғана ұсынылған.

Сіңуі және таралуы

Суда өте төмен ерігіштігіне байланысты 6 айлық палиперидон пальмитатының түрі бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін баяу ериді, содан кейін палиперидонның босап шығуымен және оның жүйелік қанағымға сіңуімен гидролиз жүреді. 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын бір рет енгізгеннен кейін әсер етуші заттың босап шығарылуы 1-ші күні-ақ басталады және 18 айға дейін созылады. Бианли препаратының шығарылуы ұзаққа созылады деп болжанады. Плазмадағы палиперидонның концентрациясы Бианли препаратын енгізгеннен кейін небәрі 6 ай бойы зерттелді. Фармакокинетиканы популяциялық модельдеу негізінде палиперидон концентрациясы Бианли препаратын 1000 мг дозада бір рет енгізгеннен кейін шамамен 4 жыл бойы плазмада сақталады деп болжанады. Бианли препаратын 1000 мг дозада бір рет енгізгеннен кейін шамамен 4 жылдан кейін қанда

сақталатын палиперидон концентрациясы төмен болуы мүмкін (орташа тепе-теңдік деңгейінің 1% - нан аз).

Осы бөлімде ұсынылған деректер популяциялық фармакокинетикалық талдауға негізделген. Бианли препаратын бөксе бұлшықетіне 700 және 1000 мг дозада бір рет енгізгеннен кейін плазмадағы палиперидон концентрациясы 33 және тиісінше 35 күндері ең жоғары мәндерге дейін біртіндеп артты. Бианли препаратының босап шығу бейіні мен дозалау режимі 6 ай бойы тұрақты емдік концентрацияларды қамтамасыз етеді. Бианли препаратының C_{max} және $AUC_{6\text{ ай}}$ мәндері шамамен 700-1000 мг ауқымдағы дозаға пропорционалды болды. Орташа тепе-теңдік ең жоғарғы және ең төменгі концентрациялардың қатынасы шамамен 3.0 құрайды.

Рацемиялық палиперидонның плазма ақуыздарымен байланысуы 74%-ды құрайды.

Биотрансформациясы және элиминациясы

Дереу босап шығатын ^{14}C -палиперидонды пероральді қабылдаған зерттеуде дереу босап шығатын 1 мг ^{14}C -палиперидонды бір террік пероральді қабылдағаннан кейін бір аптадан соң енгізілген дозаның 59%-ы несеппен өзгермеген түрде шығарылды; бұл препараттың бауырда маңызды метаболизмінің болмауын көрсетеді. Енгізілген радиоактивті заттың шамамен 80% - ы несепте және 11% - ы нәжісте табылды. *In vivo* препаратының метаболизмінің 4 жолы белгілі, бірақ олардың біреуінде де енгізілетін дозаның 10% - дан астамы болған жоқ: дезалкилдену, гидроксилдену, дегидрогенделу, бензизоксазол тобының бөлінуі. *In vitro* зерттеулері палиперидон метаболизмінде CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттерінің белгілі бір рөлін болжауға мүмкіндік берсе де, палиперидон *in vivo* метаболизмінде осы изоферменттердің елеулі рөлі туралы деректер жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдау препаратты CYP2D6 белсенді және әлсіз метаболизмі бар пациенттердің пероральді қабылдауынан кейін палиперидон клиренсінің елеулі айырмашылығын анықтаған жоқ. Адам бауырының *in vitro* микросомаларын пайдалана отырып жүргізілген зерттеулер палиперидон CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 және CYP3A5 изоферменттерін қоса алғанда, P450 цитохромының изоферменттерімен метаболизденетін дәрілік заттардың метаболизмін елеусіз тежейтінін көрсетті.

In vitro зерттеулерінде палиперидон Р-гликопротеиннің субстраты, ал жоғары концентрацияда Р-гликопротеиннің әлсіз тежегіші екендігі анықталды. Тиісті *in vivo* деректері жоқ және бұл мәліметтердің клиникалық маңыздылығы белгісіз.

Популяциялық фармакокинетикалық талдауға сүйене отырып, Бианли препаратын бөксе бұлшықетіне 700 мг және 1000 мг дозада енгізгеннен кейін палиперидонның орташа айқын жартылай шығарылу кезеңі есептеулерге сәйкес 148 және сәйкесінше 159 күнді құрайды.

Палиперидонның басқа дәрілік түрлерімен салыстырғанда босап шығуы ұзаққа созылатын 6 айлық палиперидон пальмитатының инъекциясы

Палиперидонды айына 1 рет немесе 3 айда 1 рет енгізуге арналған препараттарға қарағанда Бианли препараты 6 айда бір рет енгізуге арналған, олар препараттың 1 ай және сәйкесінше 3 ай бойы босап шығуын қамтамасыз етеді. Бианли препаратын 700 мг және 1000 мг дозаларда енгізген кезде палиперидон концентрациясына 1 айлық немесе 3 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының тиісті дозасын енгізген кезде немесе тәулігіне бір рет босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларының тиісті бір реттік дозасын қабылдаған кезде қол жеткізілетіндерге ұқсас қол жеткізіледі (4.2-бөлімді қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі

Палиперидон бауырда айтарлықтай метаболизмге ұшырамайды. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Бианли препаратын қолдану зерттелмегенімен, жеңіл немесе орташа ауырлық дәрежесіндегі бауыр функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Орташа ауырлық дәрежесінде бауыр функциясы бұзылған пациенттерде (Чайлд-Пью

шкаласы бойынша В класы) пероральді палиперидонды қолданумен жүргізілген зерттеуде қан плазмасындағы бос палиперидонның концентрациясы дені сау еріктілерде ұқсас концентрацияда болды. Ауыр дәрежеде бауыр функциясы бұзылған пациенттерде палиперидонды қолдану зерттелмеген.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде Бианли препаратын жүйелі зерттеу жүргізілмеген. Бүйрек функциясы әртүрлі дәрежеде бұзылған пациенттерде 3 мг босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларын ішке бір рет қабылдағаннан кейін палиперидонның таралуы зерттелген. Креатинин клиренсінің төмендеген сайын палиперидонның шығарылу жылдамдығы төмендеді. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде палиперидонның жалпы клиренсі жеңіл ауырлық дәрежесі кезінде 32% - ға (креатинин клиренсі 50-ден $\leq$ 80 мл/мин-ге дейін), орташа ауырлық дәрежесі кезінде 64% - ға (креатинин клиренсі 30-дан $\leq$ 50 мл/мин дейін) және ауыр дәрежеде 71% - ға (креатинин клиренсі 10-нан $<$ 30 мл/мин дейін) қысқарды, соның нәтижесінде AUC_{inf} дені сау еріктілермен салыстырғанда 1.5, 2.6 және сәйкесінше 4.8 есе артты.

Егде жастағы адамдар

Популяциялық фармакокинетикалық талдау жасына байланысты фармакокинетикалық айырмашылықтардың дәлелдерін анықтаған жоқ.

Дене салмағының индексі (ДСИ) / дене салмағы

Артық салмағы бар адамдарда, сондай-ақ семіздік болған кезде C_{max} төмендеуі байқалды. Көрінетін тепе-теңдік жағдайындағы ең төменгі қалдық концентрациялар қалыпты дене салмағы мен артық салмағы мен семіздігі бар адамдарда салыстырылады.

Нәсілі

Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәсілге байланысты фармакокинетикалық айырмашылықтарды анықтаған жоқ.

Жынысы

Популяциялық фармакокинетикалық талдау жынысына байланысты фармакокинетикалық айырмашылықтарды анықтаған жоқ.

Шылым шегу әсері

Адамның бауыр микросомалары пайдаланылған *in vitro* зерттеулерінің негізінде палиперидон CYP1A2 субстраты болып табылмайды, сондықтан шылым шегу палиперидонның фармакокинетикасына әсер етпеуі керек. Шылым шегудің палиперидон фармакокинетикасына әсері Бианли препаратымен зерттелмеген. Босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидонның пероральді таблеткаларымен жүргізілген зерттеулер деректеріне негізделген популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелері шылым шекпейтіндерге қарағанда шылым шегушілерде палиперидон концентрациясының шамалы төмендегенін көрсетті. Бұл айырмашылықтың клиникалық маңыздылық ықтималдылығы аз.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Егеуқұйрықтар мен иттерге жүргізілген, пероральді енгізілетін палиперидонның және бұлшықет ішіне енгізілетін палиперидон пальмитатының көп реттік дозаларының уыттылық зерттеулері негізінен сүт бездері мен жыныс мүшелеріне тыныштандыратын және пролактинді әсер ету сияқты фармакологиялық әсерлерді көрсетті. Палиперидон пальмитатын қабылдаған жануарларда бұлшықет ішіне жасалған инъекция орнында қабыну реакциясы байқалды. Кейбір жағдайларда абсцесс дамыған.

Егеуқұйрықтар мен адамдарда жоғары дәрежеде палиперидонға айналатын пероральді респеридонды қолдану арқылы егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулер барысында туылған кездегі салмақпен байланысты, сондай-ақ төлдер өміршеңдігіне қатысты жағымсыз әсерлер

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары және препаратпен басқа да манипуляциялар

Тасымалдау және сақтау кезінде бұл препарат көлденең қалпында болуы керек, бұл жоғары концентрацияланған препараттың қалпына келу қабілетін жақсартады және иненің бітелуіне жол бермейді. Шприцті кем дегенде 15 секунд бойы қатты сілкілеңіз, содан кейін кішігірім үзіліс жасап, содан кейін 15 секунд бойы қайтадан қатты сілкілеңіз. Инъекция жасар алдында суспензияны қарап шығу қажет. Мұқият араластырғаннан кейін сүтті ақ түсті біртекті қалың суспензия алу керек.

Бианли препаратын қолдану және онымен жұмыс істеу жөніндегі толық нұсқаулық қаптамадағы қосымша парақта ұсынылған. Бүкіл қалған дәрілік препарат пен қалдықтарын белгіленген жергілікті ұлттық заңнамалық талаптарға сәйкес жою керек.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

"Джонсон & Джонсон" ЖШҚ, Ресей, 121614, Мәскеу қ., Крылатская к-сі, 17 үй, корп. 2.

Байланыс телефондары:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. пошта: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Қазақстан Республикасы

"Джонсон & Джонсон" ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы филиалы

050040, Қазақстан, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, 23 "А" павильоны

Байланыс телефондары:

Тел.: +7 727 356 88 11

Факс: 7 727 356 88 13

Эл. пошта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

Ресей Федерациясы

"Джонсон & Джонсон" ЖШҚ

121614, Мәскеу, Крылатская көшесі, 17 үй, корп. 2.

Байланыс телефондары:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. пошта: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕУ КҮНІ

Бірінші тіркеу күні:

Соңғы тіркеу (қайта тіркеу) күні:

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Бианли дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы «Ғаламтор» ақпараттық-коммуникациялық желісіндегі Еуразиялық экономикалық одақтың ақпараттық порталында қолжетімді «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2025 № 10939
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ТІГІЛГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО

ПЕЧАТЬЮ

(на

ПАРАФИСТОВ

КУНИ / ДАТА

