

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инвега, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

Инвега, 6 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

Инвега, 9 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палиперидон

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

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая оболочкой, содержит 3 мг палиперидона.

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

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая оболочкой, содержит 6 мг палиперидона.

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

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая оболочкой, содержит 9 мг палиперидона.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

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

Белые двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы с надписью, наносимой черными чернилами, «PAL 3». Выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

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

Светло-оранжевые (допускается слабый коричневатый оттенок) двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы с надписью, наносимой черными чернилами, «PAL 6». Выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

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

Розовые двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы с надписью, наносимой черными

чернилами, «PAL 9»). Выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Шизофрения, в том числе в фазе обострения у взрослых пациентов. Профилактика обострений шизофрении у взрослых.

Лечение шизофрении у подростков в возрасте от 12 до 17 лет.

Терапия шизоаффективных расстройств: в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с антидепрессантами и/или нормотимиками у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Шизофрения

Взрослые (старше 18 лет)

Рекомендуемая доза у взрослых составляет 6 мг один раз в сутки, утром, независимо от приема пищи. Постепенное повышение начальной дозы не требуется. У некоторых пациентов терапевтический эффект вызывают более низкие или более высокие дозы в пределах рекомендуемого диапазона 3–12 мг один раз в сутки. Наблюдается общая тенденция к усилению эффекта при применении больших доз препарата. В случае если увеличение дозы необходимо, рекомендуется повышать дозу на 3 мг в сутки с интервалами более 5 суток.

Подростки (12-17 лет)

Рекомендуемая доза у подростков составляет 3 мг один раз в сутки, утром, независимо от приема пищи. Постепенное повышение начальной дозы не требуется. У некоторых пациентов терапевтический эффект вызывают более высокие дозы в пределах рекомендуемого диапазона 6–12 мг один раз в сутки. Увеличение дозы возможно только после клинической переоценки, с возрастанием дозы на 3 мг в сутки с интервалами более 5 суток.

Шизоаффективные расстройства

Взрослые (старше 18 лет)

Рекомендуемая доза у взрослых составляет 6 мг один раз в сутки, утром. Постепенное повышение начальной дозы не требуется. У некоторых пациентов терапевтический эффект вызывают более низкие или более высокие дозы в пределах рекомендуемого диапазона 6–12 мг один раз в сутки. Увеличение дозы, если оно необходимо, должно проводиться только после оценки клинического состояния больного. В случае, если увеличение дозы необходимо, рекомендуется повышать дозу на 3 мг в сутки с интервалами более 4 суток. Поддерживающая терапия у пациентов с шизоаффективными расстройствами не изучалась.

Особые группы пациентов

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени не требуется снижения дозы. Применение препарата Инвега у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина ≥ 50 , но < 80 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 3 мг один раз в сутки. Эта доза может быть увеличена до 6 мг один раз в сутки после оценки состояния пациента и с учетом переносимости препарата. Для пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина ≥ 10 , но < 50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг через день и может быть повышена до 3 мг в сутки после повторного клинического обследования. Применение препарата Инвега у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин не изучалось, в связи с чем, не рекомендуется назначать препарат этим пациентам.

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) рекомендуются те же дозы препарата, что и для взрослых пациентов с нормальной функцией почек. Вместе с тем, у пожилых пациентов функция почек может быть снижена, и в этом случае дозу препарата следует подбирать в соответствии с функцией почек у конкретного пациента (см. пункт «Пациенты с нарушением функции почек»). Следует соблюдать

осторожность при применении препарата у пожилых пациентов с деменцией в связи с повышенным риском возникновения инсульта. Эффективность и безопасность препарата Инвега у пациентов старше 65 лет при шизоаффективных расстройствах не изучалась.

Перевод пациентов на лечение другими антипсихотическими препаратами

В настоящее время нет систематически собранных данных о переводе пациентов с лечения палиперидоном на лечение другими антипсихотическими препаратами. Фармакодинамика и фармакокинетика у разных антипсихотических препаратов не одинакова, и поэтому врачи должны внимательно следить за состоянием пациентов при переводе их с одного антипсихотического препарата на другой.

Дети

Эффективность и безопасность лекарственного препарата Инвега для лечения шизофрении у детей младше 12 лет не изучалась. Эффективность и безопасность лекарственного препарата Инвега для лечения шизоаффективных расстройств у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Применять с осторожностью при следующих состояниях:

Судорожные состояния в анамнезе и заболевания, снижающие порог судорожной готовности

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

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

Таблетки Инвега не деформируются и почти не меняют свою форму в желудочно-кишечном тракте, и поэтому их не следует назначать пациентам с сильным сужением просвета желудочно-кишечного тракта (патологическим или ятрогенным), а также пациентам,

которые страдают дисфагией или которым трудно глотать таблетки. Имеются редкие сообщения о симптомах обструкции желудочно-кишечного тракта, связанных с приемом внутрь недеформируемых лекарственных форм с контролируемым высвобождением активной субстанции. Палиперидон тоже относится к таким лекарственным формам, и поэтому его можно назначать только тем пациентам, которые могут глотать таблетки целиком.

Пожилые пациенты с деменцией

Эффективность и безопасность палиперидона не оценивали у пожилых пациентов с деменцией. Мета-анализ 17 плацебо-контролируемых исследований показал, что у пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные антипсихотические препараты, такие как рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, наблюдался более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Среди получавших рисперидон пациентов смертность составила 4 % по сравнению с 3,1 % среди получавших плацебо. Плацебо-контролируемые исследования, в которых участвовали пожилые пациенты с деменцией, продемонстрировали повышенную частоту цереброваскулярных нежелательных эффектов (инсульты и транзиторные ишемические атаки), в том числе со смертельным исходом, у пациентов, получавших некоторые атипичные антипсихотические препараты, включавшие рисперидон, арипипразол и оланзапин, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

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

Особые указания

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Известно, что антипсихотические препараты, включая палиперидон, могут вызывать ЗНС, который характеризуется гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, а также повышением в сыворотке

концентраций креатинфосфокиназы. У пациентов с ЗНС могут возникать также миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая палиперидон.

Поздняя дискинезия экстрапирамидные симптомы

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая палиперидон.

Экстрапирамидные симптомы и психостимуляторы

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

Удлинение интервала QT

Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Инвега пациентам с аритмиями в анамнезе, врожденным удлинением интервала QT и совместном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении препаратом Инвега наблюдались гипергликемия, сахарный диабет и ухудшение контроля уже имеющегося сахарного диабета. Установление взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и нарушениями обмена глюкозы осложнено повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией и распространенностью сахарного диабета в общей популяции. Учитывая эти факторы, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и развитием побочных действий, связанных с гипергликемией установлена не полностью. У пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета следует регулярно контролировать уровень глюкозы. Пациенты с факторами риска развития сахарного диабета (например, ожирение, семейная история диабета) должны пройти контроль уровня глюкозы в крови натощак в начале лечения и периодически во время лечения. У всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии и сахарного диабета.

Пациенты, у которых при лечении атипичными нейролептиками развиваются симптомы гипергликемии, должны пройти контроль уровня глюкозы в крови. В некоторых случаях симптомы гипергликемии исчезли при прекращении приема атипичных антипсихотических препаратов, однако для некоторых пациентов требуется антидиабетическое лечение, несмотря на прекращение приема подозреваемого препарата.

Увеличение массы тела

При лечении атипичными антипсихотиками наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить контроль массы тела пациентов.

Гиперпролактинемия

Как и другие антагонисты D₂-дофаминовых рецепторов, палиперидон повышает уровень пролактина, и это повышение сохраняется в течение всего периода приема препарата. Действие палиперидона сравнимо с таковым у рисперидона, препарата, обладающего наибольшим влиянием на уровень пролактина среди других антипсихотических препаратов. Гиперпролактинемия, независимо от этиологии, может подавлять экспрессию ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормон) гипоталамуса, что приводит к снижению секреции гонадотропинов гипофизом. Это, в свою очередь, может подавлять репродуктивную функцию, ослабляя половой стероидогенез у женщин и у мужчин. У пациентов, принимавших препараты, увеличивающие уровень пролактина, были зарегистрированы галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция. Продолжительная гиперпролактинемия, ассоциированная с гипогонадизмом, может привести к снижению плотности костной ткани у женщин и у мужчин.

Исследования на культурах тканей *in vitro* показали, что примерно одна треть случаев рака молочной железы у людей пролактин-зависима. Это следует учитывать при назначении препаратов, повышающих уровень пролактина, пациентам с выявленным ранее раком молочной железы. Клинические и эпидемиологические исследования, проведенные до настоящего времени, не показали связи между приемом атипичных антипсихотических препаратов и образованием опухолей у людей. Однако имеющиеся данные слишком ограничены, чтобы делать окончательные выводы.

Ортостатическая гипотензия

Палиперидон обладает альфа-блокирующей активностью, и поэтому может вызывать у некоторых пациентов ортостатическую гипотензию. Палиперидон необходимо с осторожностью применять у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например,

сердечная недостаточность, инфаркт или ишемия миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы), цереброваскулярными заболеваниями, а также с состояниями, способствующими артериальной гипотензии (например, обезвоживание, гиповолемиа и терапия антигипертензивными препаратами).

Регуляция температуры тела

Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект, как нарушение способности организма регулировать температуру. Необходимо соблюдать осторожность при назначении палиперидона пациентам с состояниями, которые могут способствовать повышению внутренней температуры тела, к которым относятся интенсивная физическая нагрузка, обезвоживание организма, воздействие высоких внешних температур или одновременное применение препаратов с антихолинергической активностью.

Противорвотный эффект

В доклинических исследованиях был выявлен противорвотный эффект палиперидона. Этот эффект, в случае его возникновения у людей, может маскировать объективные и субъективные симптомы передозировки некоторых препаратов, а также такие заболевания, как непроходимость кишечника, синдром Рейе и опухоли головного мозга.

Приапизм

Препараты, обладающие альфа-адреноблокирующими эффектами, могут вызывать приапизм. В пострегистрационных исследованиях палиперидона были получены сообщения о развитии приапизма.

Суицидальные попытки

Возможность суицидальных попыток характерна для психических заболеваний, поэтому терапия пациентов с высоким риском должна проводиться под тщательным наблюдением. В этих случаях препарат Инвега должен выписываться в минимальном количестве таблеток для уменьшения риска передозировки.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении антипсихотических средств, в том числе при применении препарата Инвега. Агранулоцитоз отмечался очень редко в течение пострегистрационных наблюдений. Пациентам с клинически значимым уменьшением количества лейкоцитов в анамнезе или препарат-зависимой лейкопенией/нейтропенией рекомендуется проведение полного анализа крови в течение

первых месяцев терапии, прекращение лечения препаратом Инвега должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других возможных причин. За пациентами с клинически значимой нейтропенией следует наблюдать на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции и начинать лечение немедленно, при возникновении таких симптомов. Пациентам с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$) требуется отменить препарат Инвега до тех пор, пока количество лейкоцитов не нормализуется.

Венозная тромбоэмболия

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

Интраоперационный синдром дряблой радужки (ИСДР)

ИСДР наблюдался во время проведения оперативного вмешательства по поводу катаракты у пациентов, получающих терапию препаратами группы антагонистов α_1 -адренорецепторов.

ИСДР увеличивает риск возникновения осложнений, связанных с органом зрения, во время и после проведения операционного вмешательства. Врач, проводящий такую операцию, должен быть заблаговременно проинформирован о том, что пациент принимал или принимает в настоящее время препараты, обладающие активностью антагонистов α_1 -адренорецепторов. Потенциальная польза отмены терапии антагонистами α_1 -адренорецепторов перед оперативным вмешательством не установлена и должна оцениваться с учетом рисков, связанных с отменой терапии антипсихотическими препаратами.

Беременность и уход за ребенком

Пациент должен уведомить своего врача о беременности или ее планировании во время лечения препаратом Инвега. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Инвега кормящим матерям. (см. раздел 4.6.).

Употребление алкоголя

Пациенты должны избегать употребления алкоголя во время лечения препаратом Инвега.

Условия, приводящие к уменьшению нахождения препарата в ЖКТ

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

Таблетки Инвега производятся с использованием технологии осмотического высвобождения действующего вещества, при которой осмотическое давление обеспечивает высвобождение палиперидона с контролируемой скоростью. Система, внешне напоминающая капсуловидную таблетку, состоит из осмотически активного трехслойного ядра, окруженного промежуточной оболочкой и полупроницаемой мембраной. Трехслойное ядро состоит из двух лекарственных слоев, содержащих лекарственную субстанцию и вспомогательные вещества, а также из выталкивающего слоя, содержащего осмотически активные компоненты. На куполе со стороны лекарственных слоев имеются два выпускных отверстия, сделанные с помощью лазера. В желудочно-кишечном тракте цветная оболочка быстро растворяется, вода начинает поступать внутрь таблетки через полупроницаемую контролируемую мембрану. Мембрана контролирует уровень поступления воды, а это, в свою очередь, контролирует уровень высвобождения лекарственного вещества.

Гидрофильные полимеры ядра таблетки впитывают воду и набухают, превращаясь в гель, содержащий палиперидон, который затем выталкивается через отверстия в куполе. Нерастворимые компоненты таблетки выводятся из организма со стулом. Пациенты не должны волноваться, если заметят в кале что-то похожее на таблетку.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Инвега с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Влияние палиперидона на другие препараты

Палиперидон, скорее всего, не участвует в клинически значимых фармакокинетических взаимодействиях с препаратами, которые метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450. Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что палиперидон не вызывает существенного угнетения биотрансформации препаратов, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450, включая CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Исходя из этого, нет оснований предполагать, что палиперидон будет ингибировать в клинически значимой степени клиренс препаратов, которые метаболизируются указанными ферментами. В

исследованиях *in vitro* палиперидон не индуцировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2C19 или CYP3A4.

В высоких концентрациях палиперидон является слабым ингибитором Р-гликопротеина. Данные *in vivo* отсутствуют, клиническая значимость неизвестна.

Учитывая тот факт, что палиперидон действует преимущественно на ЦНС, его необходимо с осторожностью использовать в комбинациях с другими препаратами центрального действия и с алкоголем. Палиперидон может нейтрализовать действие леводопы и других агонистов дофамина. Вследствие способности палиперидона вызывать ортостатическую гипотензию может возникать аддитивный эффект при использовании препарата одновременно с другими препаратами, вызывающими ортостатическую гипотензию.

Фармакокинетическое взаимодействие палиперидона и лития мало вероятно.

Одновременное назначение препарата Инвега в дозировке 12 мг 1 раз в день и таблеток натрия дивалпрокса пролонгированного действия (в дозировке 500–2000 мг 1 раз в день) не влияет на фармакокинетику вальпроата. В клинических исследованиях у пациентов, принимающих постоянную дозу вальпроата, концентрация вальпроата в плазме крови не отличалась от таковой у пациентов, принимавших вместе с вальпроатом препарат Инвега в дозировке 3–15 мг.

Способность других препаратов влиять на палиперидон.

Палиперидон не является субстратом изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5. Это свидетельствует о низкой вероятности его взаимодействия с ингибиторами или индукторами указанных ферментов. Исследования *in vitro* выявили минимальное участие изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, вместе с тем, нет доказательств того, что эти изоферменты играют значимую роль в метаболизме палиперидона *in vitro* или *in vivo*. Исследования *in vitro* показали, что палиперидон является субстратом Р-гликопротеина.

Палиперидон ограниченно метаболизируется изоферментом CYP2D6 (см. раздел 5.2.). В исследовании у взрослых добровольцев взаимодействия палиперидона с пароксетином, потенциальным ингибитором изофермента CYP2D6, не наблюдалось клинически значимого изменения фармакокинетики палиперидона.

Совместное применение палиперидона с 200 мг карбамазепина два раза в сутки вызывало уменьшение C_{max} и AUC палиперидона примерно на 37 %. Данное уменьшение вызвано увеличением клиренса палиперидона на 35 % в результате индукции карбамазепином

почечного Р-гликопротеина. Небольшое уменьшение количества препарата, экскретируемого в неизменном виде, позволяет предположить, что при совместном применении карбамазепин незначительно влияет на опосредованный СYP метаболизм или биодоступность палиперидона. При назначении карбамазепина доза палиперидона должна быть переоценена и увеличена при необходимости. И, наоборот, при отмене карбамазепина доза палиперидона должна быть переоценена и уменьшена при необходимости.

Палиперидон, являющийся катионом при физиологических значениях pH, экскретируется преимущественно в неизменном виде почками; при этом около половины экскреции приходится на долю фильтрации и около половины – на долю активной секреции. Применение палиперидона одновременно с триметопримом, который, как известно, ингибирует активный почечный транспорт катионных препаратов, не влияло на фармакокинетику палиперидона.

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

Одновременное применение палиперидона и рисперидона не было предметом научных исследований. Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, и поэтому при одновременном использовании палиперидона и рисперидона возможно повышение уровней палиперидона в крови.

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

4.6. Беременность и лактация

Беременность

В настоящее время нет данных о безопасности палиперидона для беременных женщин и внутриутробного развития плода. Препарат возможно применять у беременных женщин только в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Влияние палиперидона на родовую деятельность женщин не известно.

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

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

В случае если женщина принимала антипсихотические препараты (включая палиперидон) в третьем триместре беременности, у новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены» различной степени тяжести. Эти симптомы могут включать агитацию, гипертонус, гипотонус, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Следовательно, необходимо осуществлять особое наблюдение за новорожденными. Если необходимо прерывание лечения во время беременности, то необходимо снижать дозу постепенно.

Лактация

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

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

Палиперидон может нарушать деятельность, требующую быстрой психической реакции, а также может иметь зрительные эффекты, поэтому пациентам следует воздерживаться от вождения автомобиля и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии:

часто – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит;

нечасто – инфекции мочевыводящих путей, акародерматит, бронхит, воспаление подкожной жировой клетчатки, цистит, инфекции уха, грипп, онихомикоз, пневмония, инфекции дыхательных путей, синусит, тонзиллит.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – анафилактическая реакция, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – анемия, снижение гематокрита, нейтропения, снижение количества лейкоцитов;

редко – тромбоцитопения;

очень редко – агранулоцитоз.

Эндокринные нарушения:

нечасто – гиперпролактинемия;

очень редко – неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – увеличение активности креатинфосфокиназы, анорексия, гипергликемия;

редко – сахарный диабет, гипогликемия, водная интоксикация;

очень редко – диабетический кетоацидоз.

Психические нарушения:

часто – бессонница (в том числе начальная и средняя бессонница), мания;

нечасто – «кошмарные» сновидения, нарушения сна, депрессия;

очень редко – кататония, сомнамбулизм;

частота неизвестна – расстройство пищевого поведения во время ночного сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль;

часто – акатизия, дистония, дизартрия, повышение мышечного тонуса, паркинсонизм,

седативный эффект, сонливость, тремор, слезотечение;
нечасто – цереброваскулярные нарушения, постуральное головокружение, дискинезия, судороги, обморок, нарушение внимания, гипестезия, потеря сознания, парестезия, психомоторная гиперактивность, поздняя дискинезия, гипокинезия, опистотонус.

Известно, что антипсихотические препараты, включая палиперидон, могут вызывать ЗНС, который характеризуется гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, повышением активности креатинфосфокиназы, миоглобинурией, рабдомиолизом, острой почечной недостаточностью.

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто – конъюнктивит, сухость глаз, фотофобия, слезотечение;
частота неизвестна – синдром дряблой радужки (интраоперационный).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – боль в ушах, вертиго, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – брадикардия, ощущение сердцебиения, атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, изменения на ЭКГ, увеличение интервала QT, ишемия, «приливы» крови, повышение артериального давления, снижение артериального давления;

редко – фибрилляция предсердий;

очень редко – тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – тошнота, диарея, запор, дискомфорт в верхнем отделе живота, диспепсия, повышенный аппетит;

нечасто – пониженный аппетит, воспаление губы, дисфагия, недержание кала, непроходимость тонкой кишки, метеоризм, гастроэнтерит, отек языка, зубная боль, дисгевзия;

очень редко – панкреатит, кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – желтуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – боль в глоточно-гортанной области, заложенность носа, кашель, одышка, гипервентиляция легких, свистящее дыхание;

редко – синдром апноэ во сне.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – миалгия, скелетно-мышечная боль;

нечасто – мышечные спазмы, боль в спине, артралгия, скованность в суставе, опухание сустава, мышечная слабость, боль в шее.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – сыпь, зуд, акне, сухость кожи, экзема, эритема, себорейный дерматит, депигментация кожи;

редко – отек Квинке, алопеция;

частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – дизурия, поллакиурия, недержание мочи, задержка мочеиспускания.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – снижение либидо, аноргазмия, выделения из сосков, эректильная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла, дискомфорт в груди, сексуальная дисфункция, вагинальные выделения, нарушение эякуляции, нагрубание молочных желез; очень редко – приапизм.

Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния:

очень редко – синдром «отмены» у новорожденных.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – увеличение массы тела;

нечасто – снижение массы тела, озноб, отек лица, нарушение походки, отеки (в том числе генерализованные отеки, периферические отеки, мягкие отеки), увеличение температуры тела, лихорадка, жажда, дискомфорт в области груди;

очень редко – гипотермия.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто – увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение активности ферментов печени, увеличение активности трансаминаз, увеличение концентрации холестерина в крови, увеличение концентрации триглицеридов в крови.

Информация о дозозависимых побочных эффектах приведена в таблице 1.

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные у $\geq 2\%$ взрослых пациентов с шизофренией, получающих препарат Инвега в клинических исследованиях.

Система органов / Нежелательные реакции	3 мг	6 мг	9 мг	12 мг	Плацебо
	1 раз в день	1 раз в день	1 раз в день	1 раз в день	
	%	%	%	%	%
Нарушения со стороны нервной системы					
головная боль	11	12	14	14	12
головокружение	6	5	4	5	4
экстрапирамидные расстройства	5	2	7	7	2
сонливость	5	3	7	5	3
акатизия	4	3	8	10	4
тремор	3	3	4	3	3
гипертонус	2	1	4	3	1
дистония	1	1	4	4	1
седативный эффект	1	5	3	6	4
паркинсонизм	0	<1	2	1	0
Нарушения со стороны органа зрения					
Окулогирные кризы	0	0	2	0	0
Нарушения со стороны сердца					
синусовая тахикардия	9	4	4	7	4
тахикардия	2	7	7	7	3
блокада ножек пучка Гиса	3	1	3	<1	2
атриовентрикулярная блокада I степени	2	0	2	1	1
синусовая аритмия	2	1	1	<1	0
ортостатическая гипотензия	2	1	2	4	1
Желудочно-кишечные нарушения					
рвота	2	3	4	5	5
сухость во рту	2	3	1	3	1

боль в верхнем отделе живота	1	3	2	2	1
гиперсаливация	0	<1	1	4	<1
Общие нарушения и реакции в месте введения					
астения	2	<1	2	2	1
утомление	2	1	2	2	1

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные у ≥ 2 % подростков (12-17 лет) с шизофренией, получающих препарат Инвега в клинических исследованиях.

Система органов / Нежелательные реакции	1,5 мг	3 мг	6 мг	12 мг	Плацебо
	1 раз в день	1 раз в день	1 раз в день	1 раз в день	
	%	%	%	%	%
Нарушения со стороны сердца					
тахикардия	0	6	9	6	0
Нарушения со стороны органа зрения					
нечеткость зрительного восприятия	0	0	0	3	0
Желудочно-кишечные нарушения					
сухость во рту	0	0	0	3	2
гиперсаливация	2	6	2	0	0
отек языка	0	0	0	3	0
рвота	0	6	11	3	10
Общие нарушения и реакции в месте введения					
астения	0	0	2	3	0
усталость	4	0	2	3	0
Инфекции и инвазии					
назофарингит	4	0	4	0	2
Лабораторные и инструментальные данные					
увеличение массы тела	7	6	2	3	0
Нарушения со стороны нервной системы					
акатизия	4	6	11	17	0
головокружение	2	6	2	3	0

экстрапирамидные расстройства	4	19	18	23	0
головная боль	9	6	4	14	4
летаргия	0	0	0	3	0
сонливость	9	13	20	26	4
паралич языка	0	0	0	3	0
Психические нарушения					
бессонница	9	6	7	14	22
тревога	0	0	2	9	4
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					
аменорея	0	6	0	0	0
галакторея	0	0	4	0	0
отек молочных желез	0	0	0	3	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
носовое кровотечение	0	0	2	0	0

* Экстрапирамидные расстройства включают: окулогирный криз, мышечная ригидность, скелетно-мышечная ригидность, скованность в затылке, кривошея, тризм, брадикинезия, симптом зубчатого колеса, дискинезия, дистония, экстрапирамидные расстройства, гипертонус, гипокинезия, непроизвольные мышечные сокращения, паркинсонизм, тремор и беспокойство. Сонливость включает в себя сонливость, седативный эффект и гиперсомнию. Бессонница включает в себя бессонницу и начальную бессонницу. Тахикардия включает в себя тахикардию, синусовую тахикардию и увеличение частоты сердечных сокращений. Гинекомастия включает в себя гинекомастию и набухание груди.

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

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях, проведенных с участием пожилых пациентов с шизофренией, профиль безопасности препарата был такой же, как и для более молодых пациентов. Препарат Инвега не был изучен у больных пациентов с деменцией. В исследованиях с другими антипсихотическими препаратами были отмечены увеличение

риска смерти и цереброваскулярных нарушений. У пожилых пациентов с деменцией повышен риск возникновения инсульта.

Описание отдельных нежелательных реакций

Экстрапирамидный симптом

В проведенных клинических исследованиях у пациентов с шизофренией не было различий при приеме плацебо, дозировки 3 мг и дозировки 6 мг. Дозозависимые экстрапирамидные симптомы были зафиксированы при приеме высоких доз препарата Инвега (9 мг и 12 мг). При клинических исследованиях у пациентов с шизоаффективным расстройством случаи экстрапирамидного синдрома были выявлены при более высоких дозах препарата Инвега, чем при приеме плацебо у всех групп пациентов без явной взаимосвязи с дозировками. Экстрапирамидные расстройства включали следующие симптомы: дискинезия, дистония, гиперкинезия, паркинсонизм и тремор.

Увеличение массы тела

В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией, сравнивалось соотношение случаев повышения массы тела на $\geq 7\%$ от постоянной массы тела. Приблизительно одинаковое соотношение было выявлено при приеме препарата Инвега 3 мг и 6 мг в сравнении с плацебо, и для препарата Инвега 9 мг и 12 мг в сравнении с плацебо была выявлена более высокая вероятность увеличения массы тела.

В клинических исследованиях у пациентов с шизоаффективными расстройствами, у более высокого процента пациентов, принимавших препарат Инвега (5%), было отмечено повышение массы тела на $\geq 7\%$ в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо (1%). В этом исследовании 27 пациентов разделили на 2 группы, увеличение массы тела более 7% при приеме низких доз препарата Инвега (3 мг и 6 мг), составляло 3%, для пациентов, принимавших высокие дозы препарата Инвега (9 мг и 12 мг) – 7%, и 1% в группе где пациенты принимали плацебо.

Лабораторные и инструментальные данные

В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией увеличение концентрации пролактина в сыворотке, было отмечено при приеме препарата Инвега у 67% пациентов. Побочные реакции, которые могут предполагать увеличение уровня пролактина (например, аменорея, галакторея, гинекомастия) были отмечены более чем в 2% случаев. Максимальное значение увеличения концентрации пролактина в сыворотке было отмечено на 15-й день лечения, концентрации оставались выше обычного уровня до окончания

лечения.

Классовые эффекты

При приеме антипсихотических препаратов, могут встречаться следующие побочные явления: увеличение интервала QT, желудочковая аритмия (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия), неожиданная и необъяснимая смерть, остановка сердца и желудочковая тахикардия по типу «пируэт». При приеме антипсихотических препаратов были выявлены случаи венозной тромбоэмболии, включая случаи эмболии легочных артерий и случаи тромбоза глубоких вен.

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В целом, объективные и субъективные симптомы передозировки палиперидона представляют собой усиленные фармакологические эффекты этого лекарственного средства, т. е. сонливость и седацию, тахикардию и артериальную гипотензию, удлинение интервала QT и экстрапирамидные симптомы. Двухнаправленная тахикардия и фибрилляция желудочков наблюдалась при передозировке пероральным палиперидоном. При острой передозировке необходимо учитывать возможность токсического действия нескольких препаратов.

Лечение

При оценке терапевтических потребностей пациента и эффективности купирования

передозировки необходимо помнить о том, что Инвега является препаратом с пролонгированным высвобождением действующего вещества. Специфического антидота палиперидона не существует. Необходимо осуществлять общепринятые поддерживающие меры. Следует обеспечить и поддерживать хорошую проходимость дыхательных путей, а также адекватную оксигенацию и вентиляцию. Необходимо сразу же организовать мониторинг сердечно-сосудистой деятельности (ЭКГ-мониторинг с целью выявления возможных аритмий). Артериальную гипотензию и коллаптоидные состояния купируют внутривенным введением плазмозамещающих растворов и/или симпатомиметических средств. В определенных ситуациях показано введение активированного угля и слабительных средств. При возникновении тяжелых экстрапирамидных симптомов необходимо вводить М-холинолитики. Наблюдение за состоянием пациента и мониторинг основных физиологических функций необходимо продолжать до полного устранения последствий передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AX13

Механизм действия

Палиперидон – это центрально действующий антагонист дофаминовых D₂-рецепторов, обладающий также высоким антагонизмом в отношении серотониновых 5-HT₂-рецепторов. Кроме того, палиперидон является антагонистом альфа1- и альфа2-адренергических рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов. Палиперидон не обладает аффинностью к холинергическим, мускариновым, а также бета1- и бета2-адренергическим рецепторам. Фармакологическая активность (+) и (-)-энантиомеров палиперидона одинакова в качественном и количественном отношении.

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

Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину может уменьшать

склонность к экстрапирамидным побочным действиям и расширять терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и продуктивных симптомов шизофрении.

Палиперидон оказывает влияние на структуру сна: уменьшает латентный период до засыпания, уменьшает число пробуждений после засыпания, увеличивает общую продолжительность сна, увеличивает время сна и повышает индекс качества сна. Оказывает противорвотное действие, может вызывать увеличение концентрации пролактина в плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Если не оговорено иначе, фармакокинетические данные, представленные в данном разделе основаны на данных, полученных для взрослых пациентов.

Фармакокинетические характеристики палиперидона после приема внутрь пропорциональны принятой дозе в рекомендуемом терапевтическом диапазоне (3–12 мг один раз в сутки).

Абсорбция

После приема одной дозы препарата концентрация палиперидона в плазме стабильно возрастала, и максимальная концентрация (C_{max}) достигалась спустя 24 ч. У большинства пациентов равновесные концентрации палиперидона достигались после 4–5 дней приема препарата один раз в сутки.

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Особенности высвобождения действующего вещества из препарата Инвега обеспечивали меньшие колебания максимальных и минимальных концентраций палиперидона, чем те, которые наблюдаются при использовании обычных лекарственных форм (индекс флуктуаций концентрации 38 % по сравнению со 125 % для обычных лекарственных форм).

После приема таблеток палиперидона происходит взаимное превращение (+) и (-) энантиомеров, и соотношение площадей под кривой «концентрация-время» (AUC) AUC (+)/AUC (-) в равновесном состоянии составляет примерно 1,6. Абсолютная биодоступность палиперидона после перорального приема составляет 28 % (23 %-33 % при доверительном интервале 90 %).

После однократного приема 15 мг палиперидона в виде таблетки пролонгированного высвобождения вместе с жирной высококалорийной пищей C_{max} и AUC увеличились, в среднем на 42 и 46 % соответственно относительно этих же показателей при приеме таблетки натошак. В другом исследовании после однократного приема 12 мг палиперидона

в виде таблетки пролонгированного высвобождения вместе с жирной высококалорийной пищей C_{max} и AUC увеличились, в среднем на 60 и 54 % соответственно относительно этих же показателей при приеме таблетки натощак. Таким образом, наличие или отсутствие в желудке пищи во время приема палиперидона может влиять на концентрацию палиперидона в плазме крови.

Распределение

Палиперидон быстро распределяется в тканях и жидкостях организма. Кажущийся объем распределения – 487 л. Степень связывания с белками плазмы составляет 74 %. Палиперидон связывается преимущественно с альфа₁-кислым гликопротеином и альбумином.

Биотрансформация и элиминация

Через 1 неделю после приема одной стандартной таблетки, содержащей 1 мг палиперидона, 59 % дозы выделялось с мочой в неизменном виде; это свидетельствует о том, что палиперидон не подвергается интенсивному метаболизму в печени. Около 80 % препарата было обнаружено в моче и примерно 11 % – в кале. Известны четыре пути метаболизма палиперидона *in vivo*, ни один из которых не охватывает более 6,5 % дозы: дезалкилирование, гидроксилирование, дегидрирование и расщепление бензизоксазола. Исследования *in vitro* показали, что изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 цитохрома P450 могут играть определенную роль в метаболизме палиперидона, однако доказательства того, что они играют значимую роль в метаболизме палиперидона *in vivo*, отсутствуют. Несмотря на то, что в общей популяции активность изофермента CYP2D6 существенно варьирует, популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий кажущегося клиренса палиперидона у пациентов с активным метаболизмом субстратов изофермента CYP2D6 и у пациентов со слабым метаболизмом субстратов изофермента CYP2D6. Исследования *in vitro* с использованием микросомальных препаратов гетерологичных систем показали, что изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5 не участвуют в метаболизме палиперидона.

Конечный период полувыведения палиперидона составляет около 23 ч.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Палиперидон не подвергается интенсивному метаболизму в печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени нет необходимости снижать дозу палиперидона. Исследование, в котором участвовали пациенты с нарушением функции печени средней степени (класс «В» по классификации Чайлд-Пью), показало, что у этих пациентов концентрации несвязанного палиперидона в плазме были сходны с таковыми у здоровых людей. Применение препарата Инвега у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу палиперидона необходимо снижать у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени. Экскрецию палиперидона изучали у пациентов с разной степенью нарушения функции почек. Было установлено, что элиминация палиперидона снижалась по мере уменьшения клиренса креатинина. Общий клиренс палиперидона был снижен на 32 % у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина от 50 до < 80 мл/мин), на 64 % у пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина от 30 до < 50 мл/мин) и на 71 % у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина от 10 до < 30 мл/мин). Средний конечный период полувыведения палиперидона составил 24, 40 и 51 ч у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно; у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина \geq 80 мл/мин) этот показатель составлял 23 ч.

Подростки

Системная экспозиция палиперидона у подростков была сравнима с таковой у взрослых. Концентрация палиперидона в плазме крови у подростков с массой тела < 51 кг на 23 % выше, чем у подростков с массой тела \geq 51 кг, что не клинически значимо. Возраст не влияет на концентрацию палиперидона в плазме.

Пожилые пациенты

Не рекомендуется изменять дозу палиперидона в зависимости от возраста пациента. Результаты фармакокинетического исследования, в котором участвовали пожилые пациенты в возрасте 65 лет и старше, показали, что кажущийся клиренс палиперидона в равновесном состоянии после приема препарата Инвега в этой группе был на 20 % ниже, чем у взрослых пациентов в возрасте 18–45 лет. Вместе с тем, после внесения поправки на

возрастное снижение клиренса креатинина, популяционный анализ не выявил влияния возраста больных шизофренией на фармакокинетику палиперидона.

Расовая принадлежность

Изменений доз для пациентов различной расовой принадлежности не требуется. Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие расовых различий в фармакокинетики палиперидона при применении препарата Инвега. Не обнаружено различий в фармакокинетики в исследованиях, проведенных с участием японцев и лиц европеоидной расы.

Пол

Рекомендуемые дозы палиперидона одинаковы для мужчин и женщин. Кажущийся клиренс палиперидона после приема препарата у женщин примерно на 19 % ниже, чем у мужчин. Эта разница обусловлена в основном различиями в безжировой компоненте массы тела и клиренсе креатинина между мужчинами и женщинами, поскольку популяционные исследования, после внесения поправки на безжировую компоненту массы тела и клиренс креатинина, не выявили клинически значимых различий в фармакокинетики палиперидона у мужчин и женщин, принимавших препарат.

Курение

Не рекомендуется изменять дозы палиперидона у курильщиков. Исследования *in vitro* с использованием печеночных ферментов человека показали, что палиперидон не является субстратом изофермента CYP1A2, и поэтому курение не должно влиять на фармакокинетики палиперидона. В соответствии с результатами исследований *in vitro*, популяционные исследования не выявили различий в фармакокинетики палиперидона между курильщиками и некурящими людьми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лекарственный слой №1

Полиэтиленоксид 200К , LEO

Натрия хлорид

Повидон (К29-32)

Стеариновая кислота

Бутилгидрокситолуол

Лекарственный слой №2

Полиэтиленоксид 200К, LEO

Повидон (К29-32)

Стеариновая кислота

Бутилгидрокситолуол

Краситель железа оксид желтый (для дозировки 3 мг)

Краситель железа оксид красный (для дозировки 6 мг)

Краситель железа оксид черный (для дозировки 9 мг)

Выталкивающий слой

Полиэтиленоксид 7000К, LEO

Натрия хлорид

Повидон (К29-32)

Стеариновая кислота

Бутилгидрокситолуол

Краситель железа оксид красный

Внутренний слой

Гидроксиэтилцеллюлоза

Полиэтиленгликоль 3350, LEO

Мембрана:

Целлюлозы ацетат (398-10)

Полиэтиленгликоль 3350, LEO

Цветная оболочка

Краситель белый (для дозировки 3 мг)

- Гипромеллоза (НРМС) 2910 15 сР
- Оксид титана
- Лактозы моногидрат
- Триацетат глицерина

Краситель бежевый (для дозировки 6 мг)

- Гипромеллоза (НРМС) 2910 6 сР
- Оксид титана
- Полиэтиленгликоль 400
- Краситель железа оксид желтый

- Краситель железа оксид красный
- Краситель розовый (для дозировки 9 мг)
- Гипромеллоза (НРМС) 2910 6 сР
 - Оксид титана
 - Полиэтиленгликоль 400
 - Краситель железа оксид красный

Воск карнаубский

Надпись

Чернила водорастворимые черные

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15 до 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, 3, 6 и 9 мг.

По 7 таблеток в блистере из ОПА-Ал- ПВХ/Ал с защитой от вскрытия детьми.

По 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке. Возможно наличие контроля первого вскрытия в виде наклейки/наклеек (с одной или с 2-х сторон картонной пачки).

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

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

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

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

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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