Инвега



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Палиперидон

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой белого цвета, капсуловидной формы, с надписью "PAL 3"; выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

	1 таб.
палиперидон	3 мг

Вспомогательные вещества: макрогол 200K - 81.43 мг, макрогол 7000K - 73.7 мг, натрия хлорид - 30 мг, повидон (K29-32) - 10 мг, гиэтиллоза - 10.45 мг, стеариновая кислота - 0.75 мг, бутилгидрокситолуол - 0.11 мг, железа оксид красный - 1 мг, железа оксид желтый - 0.03 мг, макрогол 3350 - 1 мг, целлюлозы ацетат (398-10) - 44.55 мг, краситель белый (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин) - 33 мг, карнаубский воск - 0.03 мг.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой светло-оранжевого цвета (допускается слабый коричневатый оттенок), капсуловидной формы, с надписью "PAL 6"; выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

	1 таб.
палиперидон	6 мг

Вспомогательные вещества: макрогол 200K - 78.45 мг, макрогол 7000K - 73.7 мг, натрия хлорид - 30 мг, повидон (K29-32) - 10 мг, гиэтиллоза - 10.45 мг, стеариновая кислота - 0.75 мг, бутилгидрокситолуол - 0.11 мг, железа оксид красный - 1.01 мг, макрогол 3350 - 1 мг, целлюлозы ацетат (398-10) - 44.55 мг, краситель бежевый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид желтый, железа оксид красный) - 18 мг, карнаубский воск - 0.03 мг.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой розового цвета (допускается сероватый оттенок), капсуловидной формы, с надписью "PAL 9"; выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

	1 таб.
палиперидон	9 мг

Вспомогательные вещества: макрогол 200K - 75.45 мг, макрогол 7000K - 73.7 мг, натрия хлорид - 30 мг, повидон (K29-32) - 10 мг, гиэтиллоза - 10.45 мг, стеариновая кислота - 0.75 мг, бутилгидрокситолуол - 0.11 мг, железа оксид черный - 0.01 мг, железа оксид красный - 1 мг, макрогол 3350 - 1 мг, целлюлозы ацетат (398-10) - 44.55 мг, краситель

розовый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид красный) - 15 мг, карнаубский воск - 0.03 мг.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой темно-желтого цвета (допускается сероватый оттенок), капсуловидной формы, с надписью "PAL 12"; выпускные отверстия могут быть видимы или невидимы при визуальном осмотре.

	1 таб.
палиперидон	12 мг

Вспомогательные вещества: макрогол 200K - 72.43 мг, макрогол 7000K - 73.7 мг, натрия хлорид - 30 мг, повидон (K29-32) - 10 мг, гиэтиллоза - 10.45 мг, стеариновая кислота - 0.75 мг, бутилгидрокситолуол - 0.11 мг, железа оксид красный - 1 мг, железа оксид желтый - 0.03 мг, макрогол 3350 - 1 мг, целлюлозы ацетат (398-10) - 44.55 мг, краситель темно-желтый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид желтый) - 12 мг, карнаубский воск - 0.03 мг.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Надпись на таблетках всех дозировок произведена чернилами водорастворимыми черными (гипромеллоза, железа оксид черный, вода очищенная, изопропанол, пропиленгликоль).

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антипсихотический препарат (нейролептик). Палиперидон – антагонист допаминовых D_2-рецепторов центрального действия, обладает также высоким антагонизмом в отношении серотониновых 5-HT_2-рецепторов. Кроме того, палиперидон является антагонистом α_1- и α_2-адренорецепторов и гистаминовых H_1-рецепторов. Палиперидон не обладает аффинитетом к холинорецепторам, мускариновым, а также β_1- и β_2-адренорецепторам. Фармакологическая активность (+)- и (-)-энантиомеров палиперидона одинакова в качественном и количественном отношениях.

Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D_2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические антипсихотические средства (нейролептики).

Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и допамину может уменьшать склонность к экстрапирамидному побочному действию и расширять терапевтическое воздействие препарата, включающее негативные и продуктивные симптомы 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.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики палиперидона после приема внутрь пропорциональны принятой дозе в рекомендуемом терапевтическом диапазоне (3-12 мг 1 раз/сут).

Представленные фармакокинетические данные основаны на результатах исследований у взрослых пациентов.

Всасывание

После приема однократной дозы препарата концентрация палиперидона в плазме стабильно возрастала, и C_{max} достигалась спустя 24 ч. Особенности высвобождения действующего вещества из препарата Инвега обеспечивали меньшие колебания максимальных и минимальных концентраций палиперидона, чем те, которые наблюдаются при применении обычных лекарственных форм (индекс флуктуации концентраций 38% по сравнению со 125% для обычных лекарственных форм).

После приема таблеток палиперидона происходит взаимное превращение (+)- и (-)-энантиомеров, и соотношение AUC(+)/AUC(-) в равновесном состоянии составляет примерно 1.6. Абсолютная биодоступность палиперидона после перорального приема составляет 28% (23-33% при доверительном интервале 90%).

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

AUC увеличились, в среднем на 60% и 54% соответственно относительно этих же показателей при приеме таблетки натощак.

Таким образом, наличие или отсутствие в желудке пищи во время приема палиперидона может изменять концентрацию палиперидона в плазме.

Распределение

У большинства пациентов C_{ss} палиперидона достигались после 4-5 дней приема препарата 1 раз/сут.

Палиперидон быстро распределяется в тканях и жидкостях организма. Кажущийся V_d - 487 л.

Связывание с белками плазмы составляет 74%. Палиперидон связывается преимущественно с α_1-кислым гликопротеином и альбумином.

Метаболизм и выведение

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона.

Известны четыре пути метаболизма палиперидона in vivo, ни один из которых не охватывает более 6.5% дозы: деалкилирование, гидроксилирование, дегидрирование и расщепление бензизоксазола. Исследования in vitro показали, что изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 могут играть определенную роль в метаболизме палиперидона, однако доказательств того, что они играют значимую роль в метаболизме палиперидона in vivo, получить не удалось. Несмотря на то, что в общей популяции скорость метаболизма субстратов CYP2D6 существенно варьирует, популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий кажущегося клиренса палиперидона у пациентов с активным метаболизмом субстратов 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.

Через 1 неделю после приема одной стандартной таблетки, содержавшей 1 мг палиперидона, 59% дозы выделилось с мочой в неизмененном виде; это свидетельствует о том, что палиперидон не подвергается интенсивному метаболизму в печени. Около 80% активного вещества было обнаружено в моче и примерно 11% - в кале.

Конечный $T_{1/2}$ 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.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Палиперидон не подвергается интенсивному метаболизму в печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени нет необходимости снижать дозу палиперидона. Исследование, в котором участвовали пациенты с умеренным нарушением функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью), показало, что у этих пациентов концентрации несвязанного палиперидона в плазме были сходны с таковыми у здоровых людей. Применение препарата Инвега у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

У пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек дозу палиперидона необходимо снижать. Экскрецию палиперидона изучали у пациентов с разной степенью нарушения функции почек. Было установлено, что элиминация палиперидона снижалась по мере уменьшения КК. Общий клиренс палиперидона был снижен на 32% у пациентов с легкими нарушениями функции почек (КК от 50 до <80 мл/мин), на 64% у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (КК от 30 до <50 мл/мин) и на 71% у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК от 10 до <30 мл/мин). Средний конечный $T_{1/2}$ палиперидона составил 24, 40 и 51 ч у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно; у людей с нормальной функцией почек (КК ≥80 мл/мин) этот показатель составлял 23 ч.

Системное воздействие палиперидона на подростков было сравнимо с таковым у взрослых. Концентрация палиперидона в плазме крови у подростков с массой тела <51 кг на 23% выше, чем у подростков с массой тела ≥51 кг, что клинически незначимо. Возраст не влияет на концентрацию палиперидона в плазме.

Не рекомендуется изменять дозу палиперидона в зависимости от возраста пациента. Результаты фармакокинетического исследования, в котором участвовали пациенты пожилого возраста (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 КК, популяционный анализ не выявил влияния возраста больных шизофренией на фармакокинетику палиперидона.

Изменений дозы для пациентов различной расовой принадлежности не требуется. Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие расовых различий в фармакокинетике палиперидона при применении препарата Инвега. Не обнаружено различий в фармакокинетике в исследованиях у японцев и людей европейской расы.

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 КК между мужчинами и женщинами, поскольку популяционные исследования, после внесения поправки на безжировую компоненту массы тела и КК, не выявили клинически значимых различий в фармакокинетике палиперидона у мужчин и женщин, принимавших препарат.

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

Показания к применению:

— шизофрения, в т.ч. в фазе обострения у взрослых;

— 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.

Относится к болезням:

- Шизофрения

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к палиперидону, рисперидону, а также к любому вспомогательному ингредиенту препарата.

Способ применения и дозы:

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

Шизофрения

Взрослые (старше 18 лет): рекомендуемая доза составляет 6 мг 1 раз/сут, 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 1 раз/сут. Наблюдается общая тенденция к усилению эффекта при применении препарата в больших дозах. В случае если увеличение дозы необходимо, рекомендуется повышать дозу на 3 мг/сут с интервалами более 5 сут.

Подростки (12-17 лет): рекомендуемая доза составляет 3 мг 1 раз/сут, 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 1 раз/сут. Повышение дозы возможно только после оценки клинического состояния пациента, с увеличением дозы на 3 мг/сут с интервалами более 5 сут.

Шизоаффективные расстройства

Взрослые (старше 18 лет): рекомендуемая доза составляет 6 мг 1 раз/сут, 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 1 раз/сут. Увеличение дозы, если оно необходимо, следует проводить только после оценки клинического состояния пациента. В случае если увеличение дозы необходимо, рекомендуется повышать дозу на 3 мг/сут с интервалами более 4 сут. Поддерживающая терапия у пациентов с шизоаффективными расстройствами не изучалась.

У **пациентов со слабой или средней степенью нарушений функции печени** не требуется снижения дозы. Применение Инвега у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени** не изучалось.

Для **пациентов с легким нарушением функции почек (КК≥50, но <80 мл/мин)** рекомендуемая начальная доза составляет 3 мг 1 раз/сут. Эта доза может быть увеличена до 6 мг 1 раз/сут после оценки состояния пациента и с учетом переносимости препарата. Для **пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (КК ≥10, но <50 мл/мин)** рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг 1 раз/сут. Применение препарата Инвега у **пациентов с КК<10 мл/мин** не изучалось, поэтому не рекомендуется назначать препарат данной категории пациентов.

Для **пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек (КК >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. 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.

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

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

Перевод пациентов на лечение другими антипсихотическими препаратами

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

Побочное действие:

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥ 10%), часто (≥1% и < 10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥ 0.01% и < 0.1%) и очень редко (< 0.01%).

Со стороны психики: часто - бессонница (в т.ч. начальная и средняя бессонница), мания; нечасто - кошмарные сновидения, нарушения сна, депрессия.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - акатизия, дистония, дизартрия, повышение мышечного тонуса, паркинсонизм, седативный эффект, сонливость, тремор, слюнотечение; нечасто - цереброваскулярные нарушения, постуральное головокружение, дискинезия, судороги, обморок, нарушение внимания, гипестезия, потеря сознания, парестезия, психомоторная гиперактивность, поздняя дискинезия, гипокинезия, опистотонус. Известно, что антипсихотические препараты, включая палиперидон, могут вызывать ЗНС, который характеризуется гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, повышением активности КФК, миоглобинурией, рабдомиолизом, острой почечной недостаточностью.

Со стороны органов чувств: нечасто - конъюнктивит, сухость глаз, фотофобия, слезотечение, боль в ушах, вертиго, звон в ушах; частота неизвестна - синдром дряблой радужки (интраоперационный).

Со стороны пищеварительной системы: 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, желтуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - брадикардия, ощущение сердцебиения, AV-блокада, нарушение проводимости, изменения на ЭКГ, увеличение интервала QT, ишемия, "приливы" крови, повышение АД, снижение АД; редко - фибрилляция предсердий; очень редко - тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии.

Со стороны системы кроветворения: нечасто - анемия, снижение гематокрита, нейтропения, снижение количества лейкоцитов; редко - тромбоцитопения; очень редко - агранулоцитоз.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - гиперпролактинемия; очень редко - неадекватная секреция АДГ.

Со стороны обмена веществ: часто - увеличение массы тела; нечасто - увеличение активности КФК, анорексия, гипергликемия, уменьшение массы тела; редко - сахарный диабет, гипогликемия, водная интоксикация; очень редко - диабетический кетоацидоз.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - боль в глоточно-гортанной области, заложенность носа, кашель, одышка, гипервентиляция легких, свистящее дыхание; редко - синдром апноэ во сне.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия, скелетно-мышечная боль; нечасто - мышечные спазмы, боль в спине, артралгия, скованность в суставе, опухание сустава, мышечная слабость, боль в шее.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - сыпь, зуд, акне, сухость кожи, экзема, эритема, себорейный дерматит, обесцвечивание кожи; редко - алопеция.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - дизурия, поллакиурия, недержание мочи, задержка мочевыделения.

Со стороны репродуктивной системы: 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.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: очень редко - синдром отмены у новорожденных.

Со стороны иммунной системы: нечасто - анафилактическая реакция, гиперчувствительность.

Аллергические реакции: редко - отек Квинке.

Инфекции: часто - инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит; нечасто - инфекции мочевыводящих путей, акродерматит, бронхит, воспаление подкожно-жировой клетчатки, цистит, инфекции уха, грипп, онихомикоз, пневмония, инфекции дыхательных путей, синусит, тонзиллит.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто - увеличение активности ГГТ, увеличение активности ферментов печени, увеличение активности трансаминаз, увеличение концентрации холестерина в крови, увеличение концентрации триглицеридов в крови.

Прочие: нечасто - озноб, отек лица, нарушение походки, отеки (в т.ч. числе генерализованные отеки, периферические отеки, мягкие отеки), увеличение температуры тела, лихорадка, жажда, дискомфорт в области груди; очень редко - гипотермия.

Таблица 1. Побочные эффекты, зарегистрированные у ≥2% взрослых пациентов с шизофренией, получавших препарат Инвега в клинических исследованиях

Побочные эффекты	**3 мг 1 раз/сут %**	**6 мг 1 раз/сут %**	**9 мг 1 раз/сут %**	**12 мг 1 раз/сут %**	**Плацебо %**
Со стороны нервной системы					
головная боль	11	12	14	14	12
головокружение	6	5	4	5	4
экстрапирамидные расстройства	5	2	7	7	2
сонливость	5	3	7	5	3
акатизия	4	3	8	10	4
тремор	3	3	4	3	3
гипертония	2	1	4	3	1
дистония	1	1	4	4	1
седативный эффект	1	5	3	6	4
паркинсонизм	0	<1	2	1	0
Со стороны органа зрения					
окулогирные кризы	0	0	2	0	0
Со стороны сердечно-сосудистой системы					
синусовая тахикардия	9	4	4	7	4
тахикардия	2	7	7	7	3
блокада ножек пучка Гиса	3	1	3	<1	2
AV-блокада I степени	2	0	2	1	1
синусовая аритмия	2	1	1	<1	0
ортостатическая гипотензия	2	1	2	4	1
Со стороны пищеварительной системы					
рвота	2	3	4	5	5
сухость во рту	2	3	1	3	1
боль в верхнем отделе живота	1	3	2	2	1
гиперсаливация	0	<1	1	4	<1
Общие нарушения					
астения	2	<1	2	2	1
утомление	2	1	2	2	1

Таблица 2. Побочные эффекты, зарегистрированные у ≥2% подростков (12-17 лет) с шизофренией, получавших препарат Инвега в клинических исследованиях

Побочные эффекты	1.5 мг 1 раз/сут %	3 мг 1 раз/сут %	6 мг 1 раз/сут %	12 мг 1 раз/сут %	Плацебо %
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
Со стороны психики					
тревога	0	0	2	9	4
Со стороны пищеварительной системы					
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
Со стороны сердечно-сосудистой системы					
тахикардия	0	6	9	6	0
Со стороны дыхательной системы					
носовое кровотечение	0	0	2	0	0
Со стороны репродуктивной системы					
аменорея	0	6	0	0	0
галакторея	0	0	4	0	0
отек молочных желез	0	0	0	3	0
Инфекции					
назофарингит	4	0	4	0	2
Со стороны обмена веществ					
увеличение массы тела	7	6	2	3	0
Общие нарушения					
астения	0	0	2	3	0
утомление	4	0	2	3	0

Примечания. Экстрапирамидные расстройства включают окулогирный криз, мышечную ригидность, скелетно-мышечную ригидность, скованность в затылке, кривошею, тризм, брадикинезию, повышение мышечного тонуса по типу "зубчатого колеса", дискинезию, дистонию, гипертонус, гипокинезию, непроизвольные мышечные сокращения, паркинсоническую походку, паркинсонизм, тремор и беспокойство. Сонливость включает сонливость, седативный эффект и гиперсомнию. Бессонница включает бессонницу и начальную бессонницу. Тахикардия включает тахикардию, синусовую тахикардию, и увеличение ЧСС. Артериальная гипертензия включает повышение АД. Гинекомастия включает 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.

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях, проведенных с участием пациентов пожилого возраста с шизофренией, профиль безопасности препарата был такой же, как и для более молодых пациентов. Препарат Инвега не был изучен у пациентов с деменцией. В исследованиях с другими антипсихотическими препаратами были отмечены увеличение риска смерти и цереброваскулярных нарушений. У пациентов пожилого возраста с деменцией повышен риск возникновения инсульта.

Экстрапирамидный синдром

В проведенных клинических исследованиях не было различий при приеме плацебо, препарата в дозе 3 мг и в дозе 6 мг. Дозозависимые экстрапирамидные симптомы были зафиксированы при приеме препарата Инвега в высоких дозах (9 мг и
12 мг). При клинических исследованиях шизоаффективных расстройств, случаи экстрапирамидного синдрома были выявлены при более высоких дозах препарата Инвега, чем при приеме плацебо у всех групп пациентов без явной взаимосвязи с дозой.

Экстрапирамидные расстройства включали объединенный анализ и следующие симптомы: дискинезия, дистония, гиперкинезия, паркинсонизм и тремор.

Увеличение массы тела

В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией, сравнивалось соотношение случаев повышения массы тела более чем на 7% от постоянной массы тела. Приблизительно одинаковое соотношение было выявлено при приеме препарата Инвега в дозах 3 мг и 6 мг по сравнению с плацебо. Более высокая вероятность увеличения массы тела была выявлена при дозах 9 мг и 12 мг по сравнению с плацебо. В клинических исследованиях у пациентов с шизоаффективными расстройствами при приеме препарата Инвега отмечен более высокий процент случаев (5%) увеличения массы тела более 7%, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (1%). В этом исследовании 27 пациентов разделили на группы: увеличение массы тела более 7% при приеме препарата Инвега в низких дозах (3 мг и 6 мг) составляло 3%, для пациентов, получавших препарат в высоких дозах (9 мг и 12 мг) - 7%, и 1% в группе пациентов, получавших плацебо.

Лабораторные показатели

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

Сердечно-сосудистые эффекты

При приеме антипсихотических препаратов, могут встречаться следующие побочные реакции: увеличение интервала QT, желудочковая аритмия (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия), внезапная смерть, остановка сердца и желудочковая тахикардия типа "пируэт". При приеме антипсихотических препаратов были выявлены случаи венозной тромбоэмболии, включая случаи эмболии легких и случаи тромбоза глубоких вен.

Передозировка:

Симптомы представляют собой усиленные фармакологические эффекты препарата: сонливость, седативный эффект, тахикардия, артериальная гипотензия, удлинение интервала QT и экстрапирамидные симптомы. В некоторых случаях - двунаправленная тахикардия и фибрилляция желудочков. При острой передозировке необходимо учитывать возможность токсического действия нескольких препаратов.

Лечение: при оценке необходимой терапии и эффективности купирования передозировки необходимо учитывать, 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 в/в введением плазмозаменяющего раствора и/или симпатомиметиков. В определенных ситуациях показано промывание желудка (после интубации, если пациент находится в бессознательном состоянии), введение активированного угля и слабительных средств. При возникновении тяжелых экстрапирамидных симптомов необходимо вводить м-холиноблокаторы. Наблюдение за состоянием пациента и мониторинг основных физиологических функций необходимо продолжать до полного устранения последствий передозировки.

Применение при беременности и кормлении грудью:

В настоящее время нет данных о безопасности применения палиперидона при беременности у женщин и его влиянии на внутриутробное развитие плода.

Возможно применение препарата у беременных женщин только в случае крайней необходимости, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальная риск для плода. Влияние палиперидона на родовую деятельность женщин не известно.

Пациентка должна уведомить своего врача о беременности или ее планировании во время лечения препаратом Инвега.

В случае если женщина принимала антипсихотические препараты (включая палиперидон) в III триместре беременности, у новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены различной степени тяжести. Эти симптомы могут включать ажитацию, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Следовательно, необходимо осуществлять особое наблюдение за новорожденными. Если требуется прерывание лечения при беременности, то следует снижать дозу постепенно.

Палиперидон в клинически значимых концентрациях выделяется с грудным молоком, поэтому препарат не следует назначать в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Влияние палиперидона на другие препараты

Палиперидон, скорее всего, не вступает в клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450. Исследования in vitro с использованием микросом печени человека показали, что палиперидон не вызывает существенного угнетения биотранформации препаратов, метаболизирующихся при участии изоферментов цитохрома P450, включая CYP1A4, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Поэтому нет оснований предполагать, что палиперидон будет ингибировать в клинически значимой степени клиренс препаратов, которые метаболизируются указанными ферментами. В исследованиях in vitro палиперидон не индуцировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2C19 или CYP3A4.

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

Учитывая тот факт, что палиперидон действует преимущественно на ЦНС, его необходимо с осторожностью применять в комбинациях с другими препаратами центрального действия и с этанолом.

Палиперидон может нейтрализовать действие леводопы и других агонистов допамина.

Вследствие способности палиперидона вызывать ортостатическую гипотензию может возникать аддитивный эффект при применении препарата одновременно с другими препаратами, вызывающими ортостатическую гипотензию.

Фармакокинетическое взаимодействие палиперидона и лития маловероятно.

Одновременное назначение препарата Инвега в дозе 12 мг 1 раз/сут и таблеток натрия дивалпроекса пролонгированного действия (в дозе 500-2000 мг 1 раз/сут) не влияет на фармакокинетику вальпроата. В клинических исследованиях у пациентов, принимающих постоянную дозу вальпроата, концентрация вальпроата в плазме крови не отличалась от таковой для пациентов, принимавших вместе с вальпроатом препарат Инвега в дозе 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. В исследованиях in vitro выявлено 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 P-гликопротеина.

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

При совместном применении палиперидона с карбамазепином (200 мг 2 раза/сут) наблюдалось уменьшение C_{max} и AUC палиперидона примерно 37%. Данное уменьшение вызвано увеличение клиренса палиперидона на 35% в результате индукции карбамазепином почечного P-гликопротеина. Небольшое уменьшение количества препарата, экскретируемого в неизмененном виде, позволяет предположить, что при совместном применении карбамазепин имеет лишь незначительное влияние на CYP-опосредованный метаболизм или биодоступность палиперидона. При назначении карбамазепина может потребоваться увеличение дозы палиперидона. И наоборот, при отмене карбамазепина может потребоваться уменьшение дозы палиперидона.

Палиперидон, являющийся катионом при физиологических значениях pH, экскретируется преимущественно в неизмененном 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 дозе 12 мг 1 раз/сут и таблеток натрия дивалпроекса пролонгированного действия (2 таб. по 500 мг 1 раз/сут) 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 концентрации палиперидона в плазме крови.

Особые указания и меры предосторожности:

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 КФК. 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

Препараты, обладающие свойствами антагонистов допаминовых 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, следует рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая палиперидон.

Удлинение интервала QT

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

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении препаратом Инвега наблюдались гипергликемия, сахарный диабет и обострение уже имеющегося сахарного диабета. Установление взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и нарушениями обмена глюкозы осложнено повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией и распространенностью сахарного диабета в общей популяции. Учитывая эти факторы, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и развитием побочных эффектов, 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 исчезали при прекращении приема атипичных антипсихотических препаратов, однако для некоторых пациентов требуется антидиабетическое лечение, несмотря на прекращение приема препарата.

Увеличение массы тела

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

Гиперпролактинемия

Как и другие антагонисты допаминовых D_2-рецепторов, палиперидон повышает уровень пролактина и это повышение сохраняется в течение всего приема препарата. Действие палиперидона сравнимо с таковым у рисперидона, препарата обладающего наибольшим влиянием на уровень пролактина среди других антипсихотических препаратов.

Гиперпролактинемия, независимо от этиологии, может подавлять экспрессию ГнРГ 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, увеличивающих уровень пролактина, были зарегистрированы галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция. Продолжительная гиперпролактинемия ассоциированная с гипогонадизмом может привести к снижению плотности костной ткани у женщин и у мужчин.

Исследования на культурах тканей in vitro показали, что примерно 1/3 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-адреноблокирующей 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 развитию артериальной гипотензии (например, обезвоживание, гиповолемия и терапия антигипертензивными препаратами).

Регуляция температуры тела

Антипсихотическим препаратам приписывается такой нежелательный эффект, как нарушение способности организма регулировать температуру. Необходимо соблюдать осторожность при назначении палиперидона пациентам с состояниями, которые могут способствовать повышению внутренней температуры тела, к которым относятся интенсивная физическая нагрузка, обезвоживание организма, воздействие высоких внешних температур, 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 постмаркетинговых исследованиях палиперидона были получены сообщения о развитии приапизма.

Суицидальные попытки

Возможность суицидальных попыток характерна для психических заболеваний, поэтому терапию пациентов с высоким риском следует проводить под тщательным наблюдением. В этих случаях препарат Инвега следует выписывать в минимальном количестве таблеток для уменьшения риска передозировки.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении антипсихотических средств, в т.ч. при применении препарата Инвега. Агранулоцитоз отмечался очень редко в течение постмаркетинговых наблюдений. Пациентам, с клинически значимым уменьшением количества лейкоцитов в анамнезе или препарат-зависимой лейкопенией/нейтропенией рекомендуется проведение полного анализа крови в течение первых месяцев терапии, прекращение лечения препаратом Инвега должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других возможных причин. Пациентам с клинически значимой нейтропенией рекомендуется наблюдаться на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции и начинать лечение немедленно, при возникновении таких симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее 1×10^9/л) должны прекратить применение препарата Инвега до тех пор пока количество лейкоцитов не нормализуется.

Венозная тромбоэмболия

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

Интраоперационный синдром дряблой радужки (ИСДР)

ИСДР наблюдался во время проведения оперативного вмешательства по поводу наличия катаракты у пациентов, получающих терапию препаратами группы антагонистов α_1-адренорецепторов. ИСДР увеличивает риск возникновения осложнений, связанных с органом зрения, во время и после проведения операционного вмешательства. Врач, проводящий такую операцию, должен быть заблаговременно проинформирован о том, что пациент принимал или принимает в настоящее время препараты, обладающие активностью антагонистов α_1-адренорецепторов.

Потенциальная польза отмены терапии антагонистами α_1-адренорецепторов перед оперативным вмешательством не установлена, и должна оцениваться с учетом рисков, связанных с отменой терапии антипсихотическими препаратами.

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 лекарственных слоев имеются два выпускных отверстия, сделанные с помощью лазера. В ЖКТ цветная оболочка быстро растворяется, вода начинает поступать внутрь таблетки через полупроницаемую мембрану. Мембрана контролирует уровень поступления воды, а это, в свою очередь, контролирует степень 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.

Употребление алкоголя

Пациенты должны избегать употребления алкоголя во время лечения препаратом Инвега.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Палиперидон может нарушать способность к деятельности, требующей быстрой психической реакции, а также вызывать зрительные эффекты, поэтому пациентам следует воздерживаться от вождения автомобиля и работы с механизмами до тех пор, пока не будет установлена их индивидуальная чувствительность к препарату.

При нарушениях функции почек

Для **пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (КК < 50 мл/мин)** рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг 1 раз/сут.

При нарушениях функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени не требуется снижения дозы.

Применение в пожилом возрасте

Для пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек (КК ≥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.

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре от 15° до 30°С в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Invega