

## Ксеплион



### Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Палиперидон

### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)  
[Госреестр](#)<sup>МНН</sup> [Википедия](#)<sup>МНН</sup>  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Суспензия для в/м введения пролонгированного действия** белого или почти белого цвета, свободная от посторонних включений.

|   |             |
|---|-------------|
|   | <b>1 мл</b> |
| палиперидона пальмитат                    | 156 мг,     |
| что соответствует содержанию палиперидона | 100 мг      |

**Вспомогательные вещества:** полисорбат 20 - 12 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) - 30 мг, лимонной кислоты моногидрат - 5 мг, натрия гидрофосфат - 5 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат - 2.5 мг, натрия гидроксид - 2.84 мг, вода д/и - до 1 мл.

0.25 мл - шприцы (1) в комплекте с иглами д/и (2 шт.) - пачки картонные.  
0.5 мл - шприцы (1) в комплекте с иглами д/и (2 шт.) - пачки картонные.  
0.75 мл - шприцы (1) в комплекте с иглами д/и (2 шт.) - пачки картонные.  
1 мл - шприцы (1) в комплекте с иглами д/и (2 шт.) - пачки картонные.  
1.5 мл - шприцы (1) в комплекте с иглами д/и (2 шт.) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Антипсихотический препарат (нейролептик). Палиперидона пальмитат гидролизуеться до палиперидона. Последний является центрально действующим активным антагонистом преимущественно серотониновых 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов, а также допаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов, α<sub>1</sub>- и α<sub>2</sub>- адренорецепторов и гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов. Палиперидон не связывается с м-холинорецепторами и с β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>- адренорецепторами.

Фармакологическая активность (+)- и (-)-энантиомеров палиперидона количественно и качественно одинакова.

Предполагается, что терапевтическая эффективность препарата при шизофрении обусловлена комбинированной блокадой допаминовых D<sub>2</sub>- и серотониновых 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов.

#### Фармакокинетика

Индивидуальные различия фармакокинетики палиперидона после введения препарата Ксеплион у разных пациентов были меньше, чем после приема палиперидона пролонгированного действия перорально. Из-за различия характера изменения медианы концентрации палиперидона в плазме крови при применении двух препаратов, следует

проявлять осторожность при прямом сравнении их фармакокинетики.

#### *Всасывание*

Из-за исключительно низкой растворимости в воде палиперидона пальмитат после в/м введения медленно растворяется и всасывается в системный кровоток. После однократного в/м введения концентрация палиперидона в плазме крови медленно увеличивается, достигая  $C_{max}$  через 13-14 сут (медиана) после введения в дельтовидную мышцу и 13-17 сут после введения в ягодичную мышцу. Высвобождение вещества обнаруживается уже в 1-й день и сохраняется, по меньшей мере, 126 дней. Характеристики высвобождения активного вещества и схема дозирования препарата Ксеплион обеспечивают длительное поддержание терапевтической концентрации. После однократного введения в дозе 25-150 мг в дельтовидную мышцу  $C_{max}$  в среднем на 28% больше, чем после введения в ягодичную мышцу. В начале терапии введение препарата в дельтовидную мышцу помогает быстрее достичь терапевтической концентрации палиперидона (150 мг в 1-й день и 100 мг на 8-й день), чем введение в ягодичную мышцу. После многократных инъекций разница в воздействии менее очевидна. Среднее отношение  $C_{max}$  и  $C_{ss}$  палиперидона после введения 4 инъекций препарата Ксеплион в дозе 100 мг в ягодичную мышцу равнялось 1.8, а после введения в дельтовидную мышцу - 2.2. При дозах палиперидона 25-150 мг AUC палиперидона изменялась пропорционально дозе, а  $C_{max}$  при дозах более 50 мг увеличивалась в меньшей степени, чем пропорционально дозе.

После введения препарата (-)-энантиомер палиперидона частично превращается в (+)-энантиомер, отношение AUC (+)- и (-)-энантиомеров составляет примерно 1.6-1.8.

В целом, концентрация палиперидона в плазме крови в период нагрузки после в/м введения препарата Ксеплион лежала в том же диапазоне, что и после приема палиперидона пролонгированного действия перорально с высвобождением активного компонента в дозах между 6 и 12 мг. Используемая схема нагрузки палиперидона обеспечивает поддержание концентрации в этом диапазоне даже в конце интервала между применением (8-й и 36-й дни).

#### *Распределение*

В популяционном анализе кажущийся  $V_d$  палиперидона равнялся 391 л.

Связывание палиперидона с белками плазмы составляет 74%.

#### *Метаболизм и выведение*

Медиана  $T_{1/2}$  палиперидона после введения препарата Ксеплион в дозах 25-150 мг колебалась в пределах 25-49 дней.

После однократного перорального приема 1 мг препарата  $^{14}C$ -палиперидона с немедленным высвобождением активного вещества за неделю с мочой в неизменном виде выводится 59% введенной дозы; это указывает на отсутствие существенного метаболизма препарата в печени. Примерно 80% введенной радиоактивности обнаруживалось в моче и 11% - в кале. Известны 4 пути метаболизма препарата *in vivo*, но ни один из них не обуславливает метаболизм более, чем на 6.5% введенной дозы: дезалкилирование, гидроксильрование, дегидрогенизация, отщепление бензизоксазольной группы. Хотя исследования *in vitro* позволяют предположить определенную роль изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, данных о существенной роли этих изоферментов в метаболизме палиперидона *in vivo* нет. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил заметного различия клиренса палиперидона после перорального приема препарата людьми с активным и слабым метаболизмом CYP2D6. Исследования с использованием микросом печени человека *in vitro* показали, что палиперидон существенно не ингибирует метаболизм лекарственных средств изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

В исследованиях *in vitro* палиперидон проявлял свойства субстрата Р-гликопротеина, а в высоких концентрациях - свойства слабого ингибитора Р-гликопротеина. Соответствующих данных *in vivo* нет, и клиническая значимость этих сведений неясна.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Палиперидон не подвергается существенному метаболизму в печени. Хотя применение препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не изучалось, при таких нарушениях функции печени коррекция дозы не требуется. В исследовании применение палиперидона перорально у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) концентрация свободного палиперидона в плазме крови была такой же, как у здоровых добровольцев. У больных с нарушением функции печени тяжелой степени применение палиперидона не изучалось.

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести дозу палиперидона следует уменьшить; Ксеплион не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени. Было изучено распределение палиперидона после однократного приема внутрь таблетки палиперидона пролонгированного действия 3 мг большими с разной степенью нарушения функций почек. С уменьшением КК выведение палиперидона ослаблялось: при нарушении функций почек легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин) - на 32%, при средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) - на 64%, при тяжелой степени (КК 10-30 мл/мин) - на 71%, в результате этого  $AUC_{0-\infty}$  увеличилась по сравнению со здоровыми добровольцами соответственно в 1.5, 2.6 и 4.8 раза. Исходя из небольшого количества данных о применении препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и из результатов моделирования фармакокинетики, рекомендуемая нагрузочная доза палиперидона для таких пациентов составляет 75 мг в 1-й и 8-й дни; после этого ежемесячно (каждые 4 недели) вводят по 50 мг.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Однако такая коррекция может быть необходимой из-за возрастного уменьшения КК.

Популяционный фармакокинетический анализ результатов исследования палиперидона для приема внутрь не выявил различия фармакокинетики палиперидона после приема препарата людьми разных рас.

Клинически значимых различий фармакокинетики палиперидона у мужчин и женщин не обнаружено.

Согласно исследованиям с использованием микросом печени человека *in vitro*, палиперидон не является субстратом CYP1A2, поэтому курение не должно влиять на фармакокинетику палиперидона. В соответствии с этими данными, популяционный фармакокинетический анализ не выявил различия фармакокинетики палиперидона у курящих и не курящих людей.

## Показания к применению:

- лечение шизофрении;
- профилактика рецидивов шизофрении.

## Относится к болезням:

- [Шизофрения](#)

## Противопоказания:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к рисперидону (т.к. палиперидон является активным метаболитом рисперидона).

*С осторожностью*

Ксеплион обладает альфа-адреноблокирующей активностью и у некоторых пациентов может вызывать ортостатическую гипотензию, поэтому необходима осторожность при применении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, с сердечной недостаточностью, инфарктом или ишемией миокарда, нарушением сердечной проводимости), нарушениями мозгового кровообращения или состояниями, предрасполагающими к снижению АД (например, обезвоживание, уменьшение ОЦК, применение гипотензивных препаратов).

Как и другие нейролептики, Ксеплион следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе судороги или другие состояния, при которых возможно снижение судорожного порога.

С применением нейролептиков связывают ухудшение способности организма снижать температуру тела, поэтому необходима осторожность при применении препарата у пациентов, которые могут подвергаться воздействиям, повышающим температуру тела, например, сильной физической нагрузке, высокой температуре окружающей среды, воздействию препаратов с м-холинолитической активностью, а также обезвоживанию.

Как и при применении других нейролептиков, необходима осторожность при назначении Ксеплиона больным, имеющим в анамнезе аритмию или врожденное удлинение интервала QT, либо принимающим препараты, удлиняющие интервал QT.

Учитывая действие палиперидона на ЦНС, следует с осторожностью применять Ксеплион в комбинации с другими лекарственными средствами, действующими на ЦНС, и алкоголем.

Палиперидон может ослаблять эффект леводопы и агонистов допамина.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Ксеплион пациентам пожилого возраста с деменцией, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви.

## Способ применения и дозы:

У пациентов, которые никогда не принимали палиперидон внутрь или рисперидон внутрь или парентерально, перед началом лечения препаратом Ксеплион рекомендуется в течение 2-7 дней проверить переносимость палиперидона или рисперидона при приеме внутрь.

Рекомендуется начинать лечение препаратом Ксеплион с дозы 150 мг в 1-й день и 100 мг через 1 неделю (обе

инъекции в дельтовидную мышцу). В дальнейшем рекомендуется доза 75 мг 1 раз/мес. Доза может быть увеличена или уменьшена в диапазоне 25-150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. После второй дозы последующие инъекции можно проводить в дельтовидную или ягодичную мышцу.

Поддерживающую дозу можно корректировать ежемесячно. При этом следует учитывать длительное высвобождение активного компонента из палиперидона пальмитата, т.к. эффект изменения дозы может полностью проявиться только через несколько месяцев.

### **Пропуск дозы**

Вторую нагрузочную дозу палиперидона рекомендуется вводить через 1 неделю после первой дозы. Если это невозможно, то ее можно ввести на 2 дня раньше или позже. Аналогично, третью и последующие дозы рекомендуется вводить ежемесячно, но если это невозможно, то инъекцию можно сделать на 7 дней раньше или позже.

Если вторая инъекция препарата Ксеплион не была сделана вовремя (1 неделя±2 дня), рекомендуется возобновление лечения в зависимости от времени, которое прошло со дня первой инъекции.

*Пропуск второй начальной дозы (срок менее 4 недель).* Если со дня первой инъекции прошло менее 4 недель, пациенту следует ввести вторую инъекцию в дозе 100 мг в дельтовидную мышцу как можно скорее. Третью инъекцию препарата

Ксеплион в дозе 75 мг следует сделать в дельтовидную или ягодичную мышцу через 5 недель после первой инъекции (не учитывая время второй инъекции). В дальнейшем соблюдать ежемесячный курс инъекций в дозе от 25 мг до 150 мг в дельтовидную или ягодичную мышцу в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности.

*Пропуск второй начальной дозы (срок от 4 до 7 недель).* Если со дня первой инъекции препарата Ксеплион прошло от 4 до 7 недель лечение возобновляют введением 2 инъекций в дозе 100 мг по следующей схеме: 1-ю инъекцию в дельтовидную мышцу делают как можно скорее; через 1 неделю делают вторую инъекцию в дельтовидную мышцу, затем продолжают ежемесячный курс инъекций в дельтовидную или ягодичную мышцу в дозе от 25 мг до 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности.

*Пропуск второй начальной дозы (более 7 недель).* Если с момента первой инъекции препарата Ксеплион прошло более 7 недель лечение начинают также как в случае инициации лечения препаратом Ксеплион.

*Пропуск поддерживающей дозы (срок от 1 месяца до 6 недель).* После начала лечения рекомендуется проводить инъекции препарата Ксеплион ежемесячно. Если с момента последней инъекции прошло менее 6 недель, то следует как можно скорее ввести очередную дозу, равную предыдущей. После этого вводить препарат ежемесячно.

*Пропуск поддерживающей дозы (срок от > 6 недель до 6 месяцев).* Если с момента последней инъекции препарата Ксеплион прошло более 6 недель рекомендуется следующее.

Для пациентов, состояние которых стабилизировано применением препарата в дозе от 25 мг до 100 мг:

- 1) делают инъекцию препарата в дельтовидную мышцу как можно скорее в той дозе, на которой прошла стабилизация состояния пациента до пропуска инъекции;
- 2) следующую инъекцию делают в дельтовидную мышцу (такая же доза) делают через неделю на 8-й день;
- 3) далее возобновляют ежемесячный курс инъекций в дельтовидную или ягодичную мышцу в дозе от 25 мг до 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности.

Для пациентов, состояние которых стабилизировано применением препарата в дозе 150 мг:

- 1) как можно скорее вводят дозу 100 мг в дельтовидную мышцу;
- 2) через 1 неделю вводят еще одну дозу 100 мг (8-й день) в дельтовидную мышцу;
- 3) далее возобновляют ежемесячный курс инъекций в дельтовидную или ягодичную мышцу в дозе от 25 мг до 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности.

*Пропуск поддерживающей дозы (срок > 6 месяцев).* Если с момента последней инъекции препарата Ксеплион прошло более 6 месяцев, то лечение начинают заново, как описано выше для начала лечения.

### **Перевод с других нейролептиков**

Данные о переводе больных шизофренией с других нейролептиков на Ксеплион или о его применении одновременно с другими нейролептиками не систематизированы. Для пациентов, которые никогда не получали пероральный палиперидон или пероральный или инъекционный рисперидон должна быть исследована переносимость с пероральным палиперидоном или пероральным рисперидоном перед началом лечения препаратом Ксеплион. В начале лечения препаратом Ксеплион ранее применявшиеся внутрь нейролептики можно отменить. Пациентам, получающим инъекционные нейролептики пролонгированного действия, лечение препаратом Ксеплион начинают сразу с поддерживающей дозы в момент очередной запланированной инъекции. Следует продолжать лечение препаратом Ксеплион 1 раз в месяц. Начальная доза на первой неделе лечения не требуется.

У пациентов, состояние которых было стабилизировано различными дозами препарата Рисполепт Конста, суспензия для в/м введения пролонгированного действия,  $C_{ss}$  активного вещества может достигать сходных значений в течение поддерживающей терапии препаратом Ксеплион 1 раз/мес по следующей схеме:

| <b>Последняя доза препарата Рисполепт Конста</b> | <b>Начальная доза препарата Ксеплион</b> |
|--|--|
| 25 мг каждые 2 недели                            | 50 мг 1 раз/мес                          |
| 37.5 мг каждые 2 недели                          | 75 мг 1 раз/мес                          |
| 50 мг каждые 2 недели                            | 100 мг 1 раз/мес                         |

Отмену предыдущего антипсихотика следует провести в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. При отмене препарата Ксеплион следует учитывать длительное высвобождение активного компонента. Как и в случае с другими нейролептиками, следует периодически оценивать необходимость продолжения применения средств профилактики развития экстрапирамидных расстройств.

Одновременное применение палиперидона пальмитата и палиперидона перорально или рисперидона перорально или парентерально не изучалось. Поскольку палиперидон является основным активным метаболитом рисперидона, то следует учитывать возможность аддитивного действия палиперидона при применении этих препаратов одновременно с препаратом Ксеплион.

#### **Применение у особых групп пациентов**

У **пациентов с нарушением функции печени** применение препарата Ксеплион не изучалось. Исходя из результатов исследования палиперидона для приема внутрь, для **пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести** коррекции дозы не требуется. Применение препарата Ксеплион у **пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени** не изучалось.

Применение препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции почек систематически не изучалось. У **пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК от  $\geq 50$  до  $< 80$  мл/мин)** рекомендуется начинать применение препарата Ксеплион с дозы 100 мг в 1-й день и 75 мг через 1 неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). После этого через 1 месяц вводят по 50 мг ежемесячно в дельтовидную или ягодичную мышцу, и далее изменяют дозу от 25 мг до 100 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. Ксеплион не рекомендуется применять у **пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (КК  $< 50$  мл/мин)**.

**Пациентам пожилого возраста** с нормальной функцией почек рекомендуется та же доза препарата Ксеплион, что и для более молодых больных с нормальной функцией почек. У пациентов пожилого возраста функция почек может быть снижена, и на таких больных распространяются приведенные выше рекомендации для больных с нарушением функции почек.

Безопасность и эффективность применения препарата Ксеплион у **детей и подростков младше 18 лет** не изучалась.

Коррекции дозы препарата Ксеплион в зависимости от пола, расы больных и курения не требуется.

#### **Правила применения препарата**

Ксеплион предназначен только для в/м введения. Препарат медленно вводят глубоко в мышцу. Инъекции должен проводить только медицинский работник. Всю дозу вводят за один раз; нельзя вводить дозу за несколько инъекций. Нельзя вводить препарат в сосуды или подкожно. Следует избегать случайного попадания в кровеносный сосуд. Для этого перед началом введения препарата поршень шприца оттягивают назад для проверки на предмет попадания иглы в крупный кровеносный сосуд. В случае, если при этом в шприц поступает кровь, следует извлечь иглу и шприц из мышцы и утилизировать их.

Рекомендуемый размер иглы для введения препарата Ксеплион в дельтовидную мышцу определяется массой тела пациента. Для пациентов с массой тела  $\geq 90$  кг рекомендуется длинная игла с серым корпусом из набора. Для больных массой тела  $< 90$  кг рекомендуется короткая игла с голубым корпусом из набора. Следует поочередно вводить препарат в правую и левую дельтовидную мышцу.

Для введения препарата Ксеплион в ягодичную мышцу рекомендуется длинная игла с серым корпусом из набора. Инъекции нужно проводить в верхний наружный квадрант ягодицы. Следует поочередно вводить препарат в правую и левую ягодичную мышцы.

#### *Введение препарата*

Шприц предназначен только для однократного введения.

1. Интенсивно встряхнуть шприц в течение 10 сек для получения однородной суспензии.

2. Выбрать соответствующую иглу.

Для введения в дельтовидную мышцу **пациентам с массой тела <90 кг** используют короткую иглу (с голубым корпусом), а **пациентам с массой тела > 90 кг** - длинную иглу (с серым корпусом).

Для введения в ягодичную мышцу используют длинную иглу (с серым корпусом).

3. Держа шприц вертикально, снять с него резиновый колпачок путем аккуратного вращения по часовой стрелке.

4. Наполовину открыть упаковку безопасной иглы, взять за колпачок иглы через упаковку и вставить шприц в люэровский колпачок иглы путем аккуратного вращения по часовой стрелке.

5. Снять с иглы колпачок, потянув его вдоль иглы. Не вращать колпачок, т.к. это может ослабить соединение иглы со шприцем.

6. Направить шприц иглой вверх и выдавить из шприца воздух, слегка надавив на поршень.

7. Ввести все содержимое шприца в выбранную мышцу (дельтовидную или ягодичную). Не вводить препарат в кровеносный сосуд или п/к.

8. После завершения инъекции привести защиту иглы в рабочее положение большим или указательным пальцем или надавив шприцем о твердую поверхность. Защита иглы должна зафиксироваться со щелчком. Шприц с иглой следует уничтожить в соответствии с требованиями.

## Побочное действие:

Большинство побочных реакций были слабыми или средней тяжести.

Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечасто ( $\geq 0.1\%$  и  $< 1\%$ ), редко ( $\geq 0.01\%$  и  $< 0.1\%$ ) и очень редко ( $< 0.01\%$ ).

*Инфекции:* часто - инфекции верхних дыхательных путей; нечасто - акародерматит, бронхит, воспаление подкожной жировой клетчатки, инфекции уха, инфекции глаза, грипп, опихомикоз, пневмония, инфекции дыхательных путей, синусит, подкожный абсцесс, тонзиллит, инфекции мочевыделительной системы.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - гиперчувствительность.

*Со стороны системы кроветворения:* нечасто - нейтропения, уменьшение количества лейкоцитов; редко - тромбоцитопения; очень редко - агранулоцитоз.

*Со стороны эндокринной системы:* редко - неадекватная секреция АДГ.

*Со стороны обмена веществ:* часто - увеличение массы тела; нечасто - анорексия, гипергликемия, снижение аппетита, повышение аппетита, уменьшение массы тела, полидипсия, сахарный диабет; редко - гипогликемия; очень редко - диабетический кетоацидоз, водная интоксикация.

*Психические расстройства:* очень часто - бессонница, возбуждение; часто - ночные кошмары, беспокойство; нечасто - депрессия, нарушение сна, мании.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; часто - акатизия, головокружение, экстрапирамидные симптомы, сонливость, паркинсонизм (включая акинезия, брадикинезия, ригидность по типу "зубчатого колеса", слюнотечение, экстрапирамидные симптомы, отклонение глаберального рефлекса, мышечная ригидность, скованность в мышцах, скелетно-мышечная неподвижность); нечасто - нарушение координации, цереброваскулярные нарушения, судороги (в т.ч. эпилептические судороги), рассеянность внимания, постуральное головокружение, дизартрия, дискинезия (в т.ч. атетоз, хорея, нарушение движения, мышечные сокращения, клонические судороги), дистония (в т.ч. блефароспазм, спазм шеи, эмпростотонус, спазм лица, гипертония, ларингоспазм, произвольные мышечные сокращения, миотония, движения глазного яблока, опистотонус, орофарингеальный спазм, плеврототонус, сардоническая улыбка, тетания, паралич языка, спазм языка, кривошея, судорожное стискивание челюстей), гипестезия, парестезия, психомоторная гиперактивность, обморок, тяжелая дискинезия, тремор.

*Со стороны органа зрения:* нечасто - сухость глаз, увеличение слезотечения, окулярная гиперемия, произвольное движение глазного яблока, нечеткость зрительного восприятия.

*Со стороны органа слуха и равновесия:* нечасто - вертиго, боль в ухе.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - повышение АД; нечасто - АВ-блокада, брадикардия, нарушение проводимости, нарушения на ЭКГ, увеличение интервала QT на ЭКГ, сердцебиение, синдром постуральной ортостатической тахикардии, синусовая аритмия, тахикардия, фибрилляция предсердий, ортостатическая гипотензия; редко - тромбоз глубоких вен; очень редко - эмболия легочной артерии.

Со стороны *дыхательной системы*: нечасто - кашель, диспноэ, носовое кровотечение, заложенность носа, боль в глоточно-гортанной области, заложенность дыхательных путей, свистящее дыхание, заложенность легких; очень редко - синдром апноэ во сне.

Со стороны *пищеварительной системы*: часто - боль в верхней части живота, запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, зубная боль, рвота, дискомфорт в области живота; нечасто - диспепсия, дисфагия, недержание кала, метеоризм, гастроэнтерит, отек языка, дисгевзия; редко - панкреатит; очень редко - желтуха.

Со стороны *костно-мышечной системы*: часто - боль в конечностях, скелетно-мышечная боль; нечасто - артралгия, боль в спине, скованность суставов, опухание суставов, мышечные спазмы, боль в шее.

Со стороны *кожи*: нечасто - акне, сухость кожи, экзема, эритема, гиперкератоз, зуд, сушь, алопеция.

*Аллергические реакции*: нечасто - крапивница; редко - ангионевротический отек.

Со стороны *мочевыделительной системы*: нечасто - дизурия, поллакиурия, недержание мочи; редко - задержка мочевого выведения.

Со стороны *репродуктивной системы*: нечасто - аменорея, галакторея, гинекомастия, сексуальная дисфункция, нарушения эякуляции, эректильная дисфункция, вагинальные выделения; очень редко - приапизм.

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

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

*Прочие*: часто - астенические расстройства, слабость, местные реакции (боль, зуд, уплотнение в месте инъекции); нечасто - дискомфорт в области груди, озноб, отек лица, нарушение походки, уплотнение в месте укола, отек (в т.ч. генерализованный отек, периферический отек, мягкий отек), жажда, повышенная температура тела; редко - гипотермия, абсцесс в месте введения инъекции, воспаление подкожной клетчатки в месте введения инъекции, гематома в месте введения инъекции; очень редкие киста в месте введения инъекции, некроз в месте введения инъекции, язва в месте введения инъекции.

## Передозировка:

Поскольку Ксеплион предназначен для введения медработниками, то вероятность его передозировки пациентами мала.

*Симптомы*: в целом, ожидаемые признаки и симптомы соответствуют усилению известного фармакологического действия палиперидона, т.е. сонливость, заторможенность, тахикардия, снижение АД, удлинение интервала QT, экстрапирамидные симптомы. В случае острой передозировки следует учитывать возможность получения пациентами нескольких препаратов.

Полиформная желудочковая тахикардия типа "пируэт" и фибрилляция желудочков были отмечены при передозировке перорального палиперидона. В случае острой передозировки следует учитывать возможность получения пациентами нескольких препаратов.

*Лечение*: при оценке потребности в лечении и восстановлении больных следует учитывать длительное высвобождение активного вещества и большой  $T_{1/2}$  палиперидона. Специфического антидота для палиперидона не существует. Следует осуществлять общие поддерживающие меры, обеспечить и поддерживать проходимость дыхательных путей, достаточную вентиляцию легких и насыщение крови кислородом. Следует немедленно начать контроль функции сердечно-сосудистой системы, включая постоянный мониторинг ЭКГ для выявления возможной аритмии. В случае снижения АД и сосудистого коллапса следует предпринимать соответствующие меры, например, в/в введение растворов и/или симпатомиметиков. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов применяют антихолинергические препараты. Следует тщательно контролировать состояние больного до его восстановления.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность применения препарата Ксеплион в/м или палиперидона внутрь при беременности у людей не установлена. При применении палиперидона внутрь в высоких дозах наблюдалось небольшое увеличение смертности плодов у животных. Ксеплион при в/м введении не влиял на течение беременности у крыс, но высокие дозы его были токсичны для беременных самок. Дозы палиперидона при приеме внутрь и препарата Ксеплион при в/м введении, которые создают концентрации, превышающие максимальные терапевтические дозы у человека соответственно в 20-22 раза и в 6 раз, не влияли на потомство лабораторных животных.

Ксеплион можно применять при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Влияние препарата Ксеплион на схватки и роды у людей неизвестно.

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 агитацию, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания.

В исследованиях применения палиперидона у животных и рисперидона у людей обнаружено, что палиперидон выделяется с грудным молоком. Поэтому при лечении Ксеплионом следует прекратить грудное вскармливание.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Палиперидон способен увеличивать интервал QT, поэтому препарат следует с осторожностью сочетать с другими лекарственными средствами, увеличивающими интервал QT: антиаритмики (в т.ч. хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол); антипсихотические лекарственные средства (хлорпромазин, тиоридазин); антибиотики (в т.ч. гатифлоксацин, моксифлоксацин).

Поскольку палиперидона пальмитат гидролизуетсся до палиперидона, то при оценке возможности лекарственного взаимодействия следует учитывать результаты исследований палиперидона для приема внутрь.

### *Способность препарата Ксеплион влиять на другие препараты*

Не ожидается, что палиперидон будет проявлять клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450. Исследования с использованием микросом печени человека *in vitro* показали, что палиперидон существенно не ослабляет метаболизм веществ изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Поэтому не ожидается, что палиперидон будет клинически значимо уменьшать клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Также не ожидается, что палиперидон будет проявлять свойства индуктора изоферментов, т.к. в исследованиях *in vitro* палиперидон не индуцировал активность изоферментов CYP2A6, CYP2C19 или CYP3A4.

Палиперидон в высоких концентрациях является слабым ингибитором P-гликопротеина. Однако данных *in vivo* в этом отношении нет, и клиническая значимость этого явления неизвестна.

Учитывая действие палиперидона на ЦНС, следует с осторожностью применять Ксеплион в комбинации с другими лекарственными средствами центрального действия и алкоголем. Палиперидон может ослаблять эффект леводопы и агонистов допаминовых рецепторов.

Из-за способности препарата Ксеплион вызывать ортостатическую гипотензию может наблюдаться аддитивное усиление этого эффекта при применении препарата Ксеплион совместно с другими препаратами, обладающими такой способностью.

Одновременный прием перорального палиперидона 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.

Фармакокинетическое взаимодействие между препаратом Ксеплион и литием маловероятно.

### *Способность других препаратов влиять на Ксеплион*

Палиперидон не является субстратом изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5. Это позволяет предположить слабую вероятность взаимодействия с ингибиторами и индукторами этих изоферментов. Хотя исследования *in vitro* показывают возможность минимального участия CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, в настоящее время нет данных о том, что эти ферменты могут играть существенную роль в метаболизме палиперидона *in vitro* или *in vivo*. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что палиперидон является субстратом P-гликопротеина.

Палиперидон в ограниченной степени метаболизируется изоферментом CYP2D6. В исследовании взаимодействия палиперидона для приема внутрь с активным ингибитором CYP2D6 пароксетином у здоровых добровольцев не обнаружено клинически значимого изменения фармакокинетики палиперидона.

Прием палиперидона с длительным высвобождением активного компонента (1 раз/сут) перорально одновременно с карбамазепином (200 мг 2 раза/сут) приводил к снижению средней  $C_{max}$  и AUC палиперидона примерно на 37%. Это снижение в значительной степени обусловлено увеличением почечного клиренса палиперидона на 35%, вероятно, за счет активации почечного P-гликопротеина карбамазепином. Очень небольшое уменьшение количества препарата, которое выводится почками в неизменном виде, позволяет предположить, что карбамазепин лишь слабо влияет на путь выведения, опосредуемый через метаболизм в печени, или биодоступность палиперидона. При начале применения карбамазепина дозу препарата Ксеплион следует пересмотреть и, при необходимости, увеличить. Наоборот, при отмене карбамазепина дозу препарата Ксеплион следует пересмотреть и, при необходимости, уменьшить.

Палиперидон при физиологической pH является катионом и в основном выводится в неизменном виде почками - половина путем фильтрации, а половина - путем активной секреции. Одновременное применение триметоприма, который ингибирует систему активного транспорта катионов в почках, не влияло на фармакокинетику палиперидона.

При одновременном назначении перорального палиперидона пролонгированного действия в дозе 12 мг 1 раз/сут и таблеток пролонгированного действия натрия дивалпроекса (2 таб. по 500 мг 1 раз/сут) наблюдалось увеличение  $C_{max}$  и AUC палиперидона на 50%, вероятно в результате увеличения абсорбции препарата при пероральном приеме. Поскольку не наблюдалось значительного влияния на общий клиренс, не ожидается клинически значимого взаимодействия между дивалпроексом натрия, таблетки длительного высвобождения и препаратом Ксеплион. Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата Ксеплион при одновременном назначении с вальпроатом на основании клинической оценки пациента. Исследований взаимодействия с препаратом Ксеплион не проводилось.

Фармакокинетическое взаимодействие лития и палиперидона маловероятно.

#### *Применение препарата Ксеплион совместно с рисперидоном*

Применение препарата Ксеплион совместно с рисперидоном не изучалось. Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, то при одновременном применении препарата Ксеплион и рисперидона следует учитывать повышение концентрации палиперидона в плазме крови.

## **Особые указания и меры предосторожности:**

### **ЗНС**

При применении нейролептиков, в т.ч. палиперидона, зарегистрировано развитие ЗНС, который характеризуется гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением концентрации КФК в сыворотке. Кроме того, могут наблюдаться миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При появлении симптомов, позволяющих предположить ЗНС, все нейролептики, включая Ксеплион, следует отменить.

### *Поздняя дискинезия*

Применение препаратов, обладающих свойствами антагонистов допаминовых рецепторов, сопровождается развитием поздней дискинезии, характеризующейся ритмичными, непроизвольными движениями, главным образом языка и/или лицевых мышц. При появлении симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность отмены всех нейролептиков, включая Ксеплион.

### *Гипергликемия и сахарный диабет*

При лечении препаратом Ксеплион наблюдались гипергликемия, сахарный диабет и обострение уже имеющегося сахарного диабета. Выявление взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и нарушением 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 всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии и сахарного диабета.

### *Увеличение массы тела*

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

### *Пациенты пожилого возраста с деменцией*

Перекрестный анализ результатов исследований показал повышенную смертность пациентов пожилого возраста с деменцией, получавших атипичные нейролептики, в т.ч. рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, по сравнению с плацебо. Среди больных, получавших рисперидон и плацебо, смертность составляла соответственно 4% и 3.1%.

Применение препарата Ксеплион у пациентов пожилого возраста с деменцией не изучалось. Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, следует учитывать опыт применения рисперидона. Для пациентов пожилого возраста с деменцией, принимающих рисперидон, наблюдалась повышенная смертность у пациентов, принимавшей фуроземид и рисперидон по сравнению с группой, принимавшей только рисперидон и группой, принимавшей только фуроземид. Не установлено патофизиологических механизмов, объясняющих данное наблюдение. Тем не менее, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата в таких случаях. Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики вместе с рисперидоном. Независимо от лечения, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пожилых пациентов с деменцией.

### *Нарушения мозгового кровообращения*

В плацебо-контролируемых исследованиях обнаружена повышенная частота нарушений мозгового кровообращения (преходящих и инсульта), в т.ч. со смертельным исходом, у пожилых больных с деменцией, получавших некоторые

атипичные нейролептики, в т.ч. рисперидон, арипипразол и оланзапин, по сравнению с применением плацебо.

#### *Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз*

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении антипсихотических средств, в т.ч. при применении препарата Ксеплион. 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 Ксеплион должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других возможных причин. Пациентам с клинически значимой нейтропенией рекомендуется наблюдать на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции, при которых лечение следует начинать немедленно. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ ) должны прекратить применение препарата Ксеплион до тех пор пока количество лейкоцитов не нормализуется.

#### *Венозная тромбоземболия*

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

#### *Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами*

Врач должен сопоставить риск и пользу применения нейролептиков, включая Ксеплион, у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви, т.к. у этих категорий пациентов может быть повышен риск развития ЗНС и риск повышенной чувствительности к нейролептикам. Проявления повышенной чувствительности могут включать спутанность сознания, притупление болевой чувствительности, неустойчивость позы с частыми падениями, а также экстрапирамидные симптомы.

#### *Приапизм*

Имеются данные о способности препаратов, обладающих свойствами альфа-адреноблокаторов, вызывать приапизм. Приапизм зарегистрирован в рамках постмаркетингового контроля применения палиперидона.

#### *Противорвотное действие*

В доклинических исследованиях палиперидона обнаружено противорвотное действие. Появление этого эффекта у пациента может маскировать признаки и симптомы передозировки некоторых лекарств или, например, такие состояния, как непроходимость кишечника, синдром Рейе или опухоль мозга.

#### *Введение*

При в/м введении следует проявлять осторожность во избежание случайного попадания препарата в кровеносный сосуд.

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Ксеплион может нарушать выполнение действий, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, и может влиять на зрение. Поэтому пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и движущимися механизмами, пока не будет установлена их индивидуальная чувствительность.

#### **При нарушениях функции почек**

Применение препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции почек систематически не изучалось. У **пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК от  $\geq 50$  до  $< 80$  мл/мин)** рекомендуется начинать применение препарата Ксеплион с дозы 100 мг в 1-й день и 75 мг через 1 неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). После этого через 1 месяц вводят по 50 мг ежемесячно в дельтовидную или ягодичную мышцу, и далее изменяют дозу от 25 мг до 100 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. Ксеплион не рекомендуется применять у **пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (КК  $< 50$  мл/мин)**.

**Пациентам пожилого возраста** с нормальной функцией почек рекомендуется та же доза препарата Ксеплион, что и для более молодых больных с нормальной функцией почек. У пациентов пожилого возраста функция почек может быть снижена, и на таких больных распространяются приведенные выше рекомендации для больных с нарушением функции почек.

Безопасность и эффективность применения препарата Ксеплион у **детей и подростков младше 18 лет** не изучалась.

#### **При нарушениях функции печени**

У **пациентов с нарушением функции печени** применение препарата Ксеплион не изучалось. Исходя из результатов исследования палиперидона для приема внутрь, для **пациентов с нарушением функции печени**

## **Ксеплион**

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

---

**легкой или средней степени тяжести** коррекции дозы не требуется. Применение препарата Ксеплион у **пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени** не изучалось.

### ***Применение в пожилом возрасте***

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Ксеплион пациентам пожилого возраста с деменцией.

### ***Применение в детском возрасте***

Безопасность и эффективность применения препарата Ксеплион у **детей и подростков младше 18 лет** не изучалась.

## **Условия хранения:**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

## **Срок годности:**

2 года.

## **Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Kseplion>