

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

Ксеплион, 25 мг/0,25 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Ксеплион, 50 мг/0,50 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Ксеплион, 75 мг/0,75 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Ксеплион, 100 мг/1 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Ксеплион, 150 мг/1,5 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: палиперидон.

Ксеплион, 25 мг/0,25 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 39 мг палиперидона пальмитата в 0,25 мл суспензии (эквивалентно 25 мг палиперидона).

Ксеплион, 50 мг/0,50 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 78 мг палиперидона пальмитата в 0,5 мл суспензии (эквивалентно 50 мг палиперидона).

Ксеплион, 75 мг/0,75 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 117 мг палиперидона пальмитата в 0,75 мл суспензии (эквивалентно 75 мг палиперидона).

Ксеплион, 100 мг/1 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 156 мг палиперидона пальмитата в 1,0 мл суспензии (эквивалентно 100 мг палиперидона).

Ксеплион, 150 мг/1,5 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 234 мг палиперидона пальмитата в 1,5 мл суспензии (эквивалентно 150 мг палиперидона).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Белая или почти белая суспензия, свободная от посторонних включений.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

Лечение шизофрении и профилактика рецидивов шизофрении у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет.

Терапия шизоаффективных расстройств в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с нормотимиками и антидепрессантами у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет.

У пациентов, никогда не принимавших палиперидон перорально или рисперидон перорально или парентерально, перед началом лечения препаратом Ксеплион рекомендуется в течение 2 - 7 дней проверить переносимость палиперидона или рисперидона перорально.

При необходимости лечения инъекционными препаратами пролонгированного действия у пациентов с психотическими состояниями легкой и средней степени тяжести, у которых ранее наблюдался ответ на терапию пероральными формами палиперидона или рисперидона, Ксеплион может применяться без предварительной стабилизации пероральными препаратами данной группы.

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

У пациентов, никогда не принимавших палиперидон перорально или рисперидон перорально или парентерально, перед началом лечения препаратом Ксеплион рекомендуется в течение 2 - 7 дней проверить переносимость палиперидона или рисперидона перорально.

#### Шизофрения

Рекомендуется начинать лечение препаратом Ксеплион с дозы 150 мг в 1-й день и 100 мг через 1 неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). Рекомендуется поддерживающая

доза 75 мг 1 раз в месяц; эффект может наблюдаться от приема больших или меньших доз в диапазоне 25 – 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. После 2-й начальной дозы последующие поддерживающие инъекции можно проводить в дельтовидную или ягодичную мышцу.

#### Шизоаффективное расстройство

Рекомендуется начинать лечение препаратом Ксеплион с дозы 150 мг в 1-й день и 100 мг через 1 неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). Рекомендуется поддерживающая доза в диапазоне 25 – 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. Применение дозы 25 мг при шизоаффективном расстройстве не изучали. После 2-й начальной дозы последующие поддерживающие инъекции можно проводить в дельтовидную или ягодичную мышцу.

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

#### Пропуск дозы

*Избегание пропуска доз.* 2-ю нагрузочную дозу палиперидона рекомендуется вводить через 1 неделю после 1-й дозы. Если это невозможно, то ее можно ввести на 4 дня раньше или позже. Аналогично, 3-ю и последующие дозы рекомендуется вводить ежемесячно, но если это невозможно, то инъекцию можно сделать в срок до 7 дней раньше или позже.

Если 2-я инъекция препарата Ксеплион не была сделана вовремя (1 неделя  $\pm$  4 дня), рекомендуется возобновление лечения в зависимости от времени, которое прошло со дня 1-й инъекции.

*Пропуск 2-й начальной дозы (срок менее 4 недель).* Если со дня 1-й инъекции прошло менее 4 недель, пациенту следует ввести 2-ю инъекцию в дозе 100 мг в дельтовидную мышцу как можно скорее. 3-ю инъекцию препарата Ксеплион в дозе 75 мг следует сделать в дельтовидную или ягодичную мышцу через 5 недель после 1-й инъекции (не учитывая время 2-й инъекции). В дальнейшем должен соблюдаться 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 2-й начальной дозы (срок от 4 до 7 недель).* Если со дня 1-й инъекции препарата Ксеплион прошло от 4 до 7 недель, лечение возобновляют введением 2 инъекций в дозировке 100 мг по следующей схеме: 1-ю инъекцию в дельтовидную мышцу делают как

можно скорее; через 1 неделю делают 2-ю 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 2-й начальной дозы (более 7 недель).* Если с момента 1-й инъекции препарата Ксеплион прошло более 7 недель, лечение начинают так же, 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, стабилизированных дозой 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 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, стабилизированных дозой 150 мг:

- 1) как можно скорее вводят дозу 100 мг в дельтовидную мышцу;
- 2) через 1 неделю вводят еще 1 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.

#### Способ применения

Ксеплион предназначен только для внутримышечного введения. Ксеплион запрещается смешивать с любыми другими препаратами или растворителями; его внутримышечное

введение должно осуществляться непосредственно из шприца, в котором он упакован.

Препарат медленно вводят глубоко в мышцу. Инъекции должен проводить только медицинский работник. Всю дозу вводят за 1 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 пациента 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 пациентов с 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 мышцу.

Поскольку палиперидон является основным активным метаболитом рисперидона, следует соблюдать осторожность при одновременном применении в течение длительного периода времени препарата Ксеплион и рисперидона или пероральной формы палиперидона. Данные по безопасности одновременного применения препарата Ксеплион и других антипсихотиков ограничены.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Применение препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции печени 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 функций печени тяжелой степени не изучалось.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Применение препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции почек систематически не изучалось. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 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 инъекцию в дозе 50 мг 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 (клиренс креатинина < 50 мл/мин).

#### *Пациенты пожилого возраста*

В целом для пожилых пациентов с нормальной функцией почек рекомендуется та же доза препарата Ксеплион, что и для более молодых пациентов с нормальной функцией почек. У пожилых пациентов функция почек может быть снижена, и на таких пациентов распространяются приведенные выше рекомендации для пациентов с нарушением функции почек.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность применения препарата Ксеплион у пациентов моложе 18 лет не изучалась.

#### *Другие особые категории пациентов*

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

#### Перевод с других нейролептиков

Данные о переводе пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством с других нейролептиков на Ксеплион или о его применении одновременно с другими нейролептиками систематически не собирались. Для пациентов, которые никогда не принимали 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 перорально нейролептики можно постепенно или сразу отменить. Терапию препаратом Ксеплион следует инициировать, как описано выше в разделе 4.2.

Если пациент получает 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. Начальный режим дозирования для инициации терапии в течение 1-й недели, как описано выше в разделе 4.2, не требуется.

*Пациенты, которые были стабилизированы различными дозами препарата Инвега, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой*

Терапию препаратом Ксеплион следует инициировать с начального режима дозирования, включающего внутримышечные инъекции (1-й и 8-й день соответственно), как описано выше в разделе 4.2.

Равновесные концентрации палиперидона могут достигать схожих значений в течение поддерживающей терапии препаратом Ксеплион 1 раз в месяц согласно следующей схеме:

<b>Последняя доза</b>	<b>Доза</b>
<b>Инвега</b>	<b>Ксеплион</b>
3 мг один раз в день	25-50 мг 1 раз в месяц
6 мг один раз в день	75 мг 1 раз в месяц
9 мг один раз в день	100 мг 1 раз в месяц
12 мг один раз в день	150 мг 1 раз в месяц

*Пациенты, которые были стабилизированы различными дозами препарата Рисполепт Конста, суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия*

Прием препарата Ксеплион следует продолжать с ежемесячными интервалами. Недельный начальный режим дозирования, включающий внутримышечные инъекции (1-й и 8-й день соответственно), как описано в разделе 4.2 выше, не требуется. Равновесные концентрации активного вещества могут достигать схожих значений в течение поддерживающей терапии препаратом Ксеплион 1 раз в месяц согласно следующей схеме:

<b>Последняя доза</b>	<b>Доза</b>
<b>Рисполепт Конста</b>	<b>Ксеплион</b>
25 мг каждые 2 недели	50 мг 1 раз в месяц
37,5 мг каждые 2 недели	75 мг 1 раз в месяц
50 мг каждые 2 недели	100 мг 1 раз в месяц

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.

### 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

#### Применение препарата Ксеплион при остром психомоторном возбуждении или при тяжелом психотическом состоянии

Ксеплион не следует применять для лечения острого психомоторного возбуждения или тяжелого психотического состояния, когда необходим незамедлительный контроль симптомов.

#### Интервал QT

Следует соблюдать осторожность при применении палиперидона у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями или с удлинением интервала QT в семейном анамнезе, а также при совместном применении лекарственных средств, которые могут приводить к удлинению интервала QT.

#### Злокачественный нейролептический синдром

При применении палиперидона зарегистрировано развитие злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), характеризуемого повышением температуры тела, мышечной ригидностью, нестабильностью вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Кроме того, могут наблюдаться миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При появлении симптомов, позволяющих предположить ЗНС, лечение палиперидоном следует прекратить.

#### Поздняя дискинезия/экстрапирамидные симптомы

Применение препаратов, обладающих свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, ассоциировано с развитием поздней дискинезии, характеризующейся ритмичными, произвольными движениями, главным образом языка и/или лицевых мышц. При появлении признаков и симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность отмены антипсихотических препаратов, в том числе палиперидона.

Следует соблюдать особую осторожность при совместном применении психостимуляторов (например, метилфенидата) с палиперидоном, поскольку при корректировке дозы одного или обоих препаратов могут возникать экстрапирамидные симптомы. Рекомендуется постепенная отмена психостимулятора (см. раздел 4.5).



#### Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении препарата Ксеплион. В течение периода пострегистрационного наблюдения очень редко наблюдали развитие агранулоцитоза ( $y < 1/10000$  пациентов). 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 этого состояния. Пациентам с клинически значимой нейтропенией рекомендуется наблюдаться на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции и начинать лечение немедленно при возникновении таких симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ ) должны прекратить применение препарата Ксеплион до тех пор, пока количество лейкоцитов не нормализуется.

#### Реакции гиперчувствительности

В течение пострегистрационного периода у пациентов, ранее хорошо переносивших пероральные формы рисперидона или палиперидона, редко регистрировали анафилактические реакции (см. разделы 4.1 и 4.8). В случае развития реакций гиперчувствительности необходимо прекратить применение препарата Ксеплион, начать общую поддерживающую терапию в соответствии с клинической необходимостью и наблюдать пациентов до разрешения признаков и симптомов (см. разделы 4.1 и 4.8).

#### Гипергликемия и сахарный диабет

Во время лечения палиперидоном наблюдалось развитие гипергликемии и сахарного диабета или обострение ранее развившегося сахарного диабета, в том числе в форме диабетической комы и кетоацидоза. Рекомендуется надлежащее клиническое наблюдение таких пациентов в соответствии с действующим руководством по применению антипсихотических препаратов. Необходимо наблюдать пациентов, которые применяют препарат Ксеплион, для своевременного выявления симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и общая слабость) и регулярно контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом.

#### Увеличение массы тела

При лечении препаратом Ксеплион наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо регулярно проводить контроль массы тела пациентов.

### Пациенты с пролактинзависимыми опухолями

Исследования культур ткани указывают на то, что рост опухоли молочной железы у человека может стимулироваться пролактином. Несмотря на то, что в клинических и эпидемиологических исследованиях не была продемонстрирована прямая связь с применением антипсихотиков, рекомендовано соблюдать осторожность у пациентов с подобным медицинским анамнезом. Следует соблюдать осторожность при применении палиперидона у пациентов с опухолями в анамнезе, которые могут быть пролактинзависимыми.

### Ортостатическая гипотензия

Обладая активностью альфа-адреноблокатора, палиперидон может вызывать у некоторых пациентов ортостатическую гипотензию.

Основываясь на объединенных данных трех плацебо-контролируемых 6-недельных исследований с фиксированной дозой пероральной формы палиперидона в таблетках с пролонгированным высвобождением (3, 6, 9 и 12 мг), ортостатическая гипотензия зарегистрирована у 2,5 % пациентов, принимавших пероральную форму палиперидона, по сравнению с 0,8 % пациентов, получавших плацебо.

Ксеплион следует с осторожностью применять у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечной недостаточностью, инфарктом или ишемией миокарда, нарушением сердечной проводимости), нарушениями мозгового кровообращения или состояниями, предрасполагающими к снижению артериального давления (например, обезвоживанием, уменьшением объема циркулирующей крови, применением гипотензивных препаратов).

### Судороги

Ксеплион следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе судороги или другие состояния, при которых может снижаться судорожный порог.

### Нарушение функции почек

Концентрация палиперидона в плазме повышена у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени рекомендуется коррекция дозы. Ксеплион не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин) (см. разделы 4.2 и 5.2).

### Нарушение функции печени

Данные о пациентах с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при применении палиперидона у таких пациентов.

### Пожилые пациенты с деменцией

Применение препарата Ксеплион у пожилых пациентов с деменцией не изучалось. Препарат Ксеплион следует с осторожностью применять у пожилых пациентов с деменцией и факторами риска развития инсульта.

Представленные ниже данные применения рисперидона считаются применимыми и для палиперидона.

#### *Общая смертность*

Результаты метаанализа 17 контролируемых исследований свидетельствуют о повышении риска смерти у пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные нейролептики, в том числе рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, по сравнению с плацебо. Смертность в группе рисперидона составила 4 % по сравнению с 3,1 % в группе плацебо.

#### *Цереброваскулярные нежелательные реакции*

Согласно данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, частота цереброваскулярных нежелательных реакций повышается в 3 раза у пожилых пациентов с деменцией, получавших некоторые атипичные нейролептики, в т.ч. рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизм данного явления неизвестен.

### Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Врач должен оценить соотношение риска и пользы применения препарата Ксеплион у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви, т.к. у обеих этих категорий пациентов может быть повышен риск развития злокачественного нейролептического синдрома и риск повышенной чувствительности к нейролептикам. Проявления повышенной чувствительности могут включать спутанность сознания, оглушенность, постуральную нестабильность с частыми падениями, а также экстрапирамидные симптомы.

### Приапизм

Имеются данные о способности антипсихотических лекарственных препаратов (в том числе рисперидона), обладающих свойствами альфа-адреноблокаторов, вызывать приапизм.

В течение периода пострегистрационного наблюдения также зарегистрированы случаи развития приапизма во время лечения пероральной формой палиперидона, который является активным метаболитом рисперидона. Пациентов следует предупредить о необходимости срочно обратиться за медицинской помощью в том случае, когда приапизм не разрешился в течение 4 часов.

### Терморегуляция

Антипсихотические лекарственные препараты могут нарушать регуляцию температуры тела.

С применением нейролептиков связывают нарушение способности организма снижать температуру тела. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Ксеплион пациентам, которые могут подвергаться воздействиям, повышающим температуру тела, например интенсивной физической нагрузке, высокой температуре окружающей среды, воздействию препаратов с антихолинергической активностью, а также обезвоживанию.

### Венозная тромбоэмболия

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

### Противорвотное действие

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

### Введение

Следует проявлять осторожность во избежание случайного введения препарата Ксеплион в кровеносный сосуд.

### Интраоперационный синдром атоничной радужки (ИСАР)

ИСАР наблюдался во время проведения оперативного вмешательства по поводу наличия катаракты у пациентов, получающих терапию препаратами, являющимися антагонистами альфа 1а-адренорецепторов, такими как Ксеплион (см. раздел 4.8).

ИСАР может повышать риск развития осложнений со стороны глаза 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 альфа 1а-адренорецепторов. Потенциальная польза отмены терапии антагонистами альфа 1а-адренорецепторов перед оперативным вмешательством по поводу удаления катаракты не

установлена и должна оцениваться с учетом рисков, связанных с отменой терапии антипсихотическими препаратами.

#### Вспомогательные вещества

В одной дозе данного лекарственного препарата содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия, т.е. его количество незначительно.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Как и другие антипсихотики, палиперидон может увеличивать интервал QT, поэтому его следует с осторожностью сочетать с другими лекарственными средствами, увеличивающими интервал QT, такими как антиаритмические лекарственные средства (в т. ч. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, амиодарон, соталол), антигистаминные лекарственные средства, антипсихотические лекарственные средства (хлорпромазин, тиоридазин); антибиотики (в т. ч. гатифлоксацин, моксифлоксацин), некоторые лекарственные средства против малярии (в т. ч. мефлохин).

Поскольку палиперидона пальмитат гидролизуется 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, метаболизируемыми 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, метаболизируемых этими изоферментами. Также не ожидается, что палиперидон будет проявлять свойства индуктора изоферментов, т. к. в исследованиях *in vitro* палиперидон не индуцировал активность изоферментов CYP1A2, CYP19 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 дофаминовых 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.

Следует с осторожностью сочетать палиперидон с лекарственными средствами, снижающими судорожный порог, такими как фенотиазины, бутирофеноны, трициклические производные, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трамадол, мефлохин и т. д.

Одновременный прием перорального палиперидона в дозировке 12 мг 1 раз в день и таблеток натрия дивалпроекса пролонгированного действия (в дозировке 500 – 2000 мг 1 раз в день) не влияет на фармакокинетику вальпроата.

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 Р-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 в день) перорально одновременно с карбамазепином (200 мг 2 раза в день) 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 Р-гликопротеина карбамазепином. Очень небольшое уменьшение количества препарата, выводимого через почки в неизменном виде, позволяет предположить, что карбамазепин лишь слабо влияет на 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 физиологическом рН является катионом и в основном выводится в неизменном виде через почки: 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 в день и таблеток пролонгированного действия натрия дивалпрокса (2 таблетки по 500 мг 1 раз в день) 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 дивалпроксом 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 или с пероральной формой палиперидона

Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, следует соблюдать осторожность при одновременном применении в течение длительного периода времени препарата Ксеплион и рисперидона или пероральной формы палиперидона. Данные по безопасности одновременного применения препарата Ксеплион и других антипсихотиков ограничены.

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

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Безопасность применения препарата Ксеплион внутримышечно или палиперидона перорально при беременности у людей не установлена. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании, проведенном с использованием базы данных обращений за медицинской помощью США, сравнивался риск врожденных аномалий у детей, которые родились у женщин, получавших и не получавших антипсихотические



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

При применении высоких доз палиперидона перорально наблюдалось небольшое увеличение смертности плодов у животных. Ксеплион при внутримышечном введении не влиял на течение беременности крыс, но высокие дозы его были токсичны для беременных самок. Дозы палиперидона при приеме внутрь и препарата Ксеплион при внутримышечном 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 3-м 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.

#### Лактация

В исследованиях применения палиперидона у животных и рисперидона у людей обнаружено выведение палиперидона с грудным молоком. Поэтому женщины, получающие Ксеплион, не должны кормить детей грудью.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.



#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными в клинических исследованиях, были бессонница, головная боль, тревожность, инфекции верхних дыхательных путей, реакции в месте введения, паркинсонизм, увеличение массы тела, акатизия, возбуждение, седация, сонливость, тошнота, запор, головокружение, скелетно-мышечная боль, тахикардия, тремор, боль в животе, рвота, диарея, утомляемость и дистония. Из них дозозависимыми оказались акатизия и седация/сонливость.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже указаны все нежелательные реакции, зарегистрированные во время лечения палиперидоном, по категориям частоты, оцененные в клинических исследованиях палиперидона пальмитата. Частоты возникновения нежелательных реакций определяются 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).

Класс систем органов	Нежелательные реакции				
	Частота				
	Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие	Частота неизвестна <sup>a</sup>
<b>Инфекции и инвазии</b>		Инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыделительной системы, грипп	Пневмония, бронхит, инфекции дыхательных путей, синусит, цистит, инфекции уха, тонзиллит, онихомикоз, воспаление подкожной жировой клетчатки, подкожный абсцесс	Инфекции глаза, акародерматит	
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>			Уменьшение количества лейкоцитов, анемия	Нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия	Агранулоцитоз
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			Гиперчувствительность		Анафилактические реакции
<b>Эндокринные нарушения</b>		Гиперпролактинемия <sup>b</sup>		Нарушение секреции антидиуретического гормона, присутствие глюкозы в моче	

<b>Нарушения метаболизма и питания</b>		Гипергликемия, увеличение массы тела, снижение массы тела, снижение аппетита	Сахарный диабет <sup>d</sup> , гиперинсулинемия, повышение аппетита, анорексия, увеличение уровня триглицеридов в крови, увеличение уровня холестерина в крови	Диабетический кетоацидоз, гипогликемия, полидипсия	Водная интоксикация
<b>Психические нарушения</b>	Бессонница <sup>c</sup>	Возбуждение, депрессия, тревожность	Нарушение сна, мании, снижение либидо, нервозность, ночные кошмары	Кататония, спутанность сознания, сомнамбулизм, эмоциональная уплощенность, аноргазмия	Расстройство пищевого поведения, связанное со сном
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>		Паркинсонизм <sup>c</sup> , акатизия <sup>c</sup> , седация/сонливость, дистония <sup>c</sup> , головокружение, дискинезия <sup>c</sup> , тремор, головная боль	Поздняя дискинезия, обморок, психомоторная гиперактивность, постуральное головокружение, рассеянность внимания, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезия	Злокачественный нейролептический синдром, церебральная ишемия, отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, угнетение сознания, конвульсии <sup>c</sup> , нарушение равновесия, нарушение координации, тремор головы	Диабетическая кома
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>			Нечеткость зрения, конъюнктивит, сухость глаз	Глаукома, нарушение движения глаз, закатывание глаз, светобоязнь, слезотечение, гиперемия глаз	Синдром атоничной радужки (интраоперационный)
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</b>			Головокружение, звон в ушах, боль в ушах		

Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	Атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости, увеличение интервала QT на электрокардиограмме, синдром постуральной ортостатической тахикардии, брадикардия, отклонение от нормы показателей электрокардиограммы, сердцебиение	Фибрилляция предсердий, синусовая аритмия	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия	Эмболия легочной артерии, венозный тромбоз, приливы	Ишемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		Кашель, заложенность носа	Одышка, боль в глоточно-гортанной области, носовое кровотечение	Синдром апноэ во сне, застой в легких, заложенность дыхательных путей, хрипы, свистящее дыхание	Гипервентиляция, аспирационная пневмония, дисфония
Желудочно-кишечные нарушения		Боль в животе, рвота, тошнота, запор, диарея, диспепсия, зубная боль	Дискомфорт в области живота, гастроэнтерит, дисфагия, сухость во рту, метеоризм	Панкреатит, обструкция кишечника, отек языка, недержание кала, каловые камни, хейлит	Кишечная непроходимость
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня трансаминаз	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня ферментов печени		Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Крапивница, зуд, сыпь, алопеция, экзема, сухость кожи, эритема, акне	Лекарственная сыпь, гиперкератоз, себорейный дерматит, перхоть	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, изменение цвета кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Скелетно-мышечная боль, боль в спине, артралгия	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, мышечные спазмы, тугоподвижность суставов, мышечная слабость	Рабдомиолиз, отек суставов	Нарушение осанки

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Недержание мочи, поллакиурия, дизурия	Задержка мочевого выведения	
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния					Синдром отмены препарата у новорожденных (см. раздел 4.6)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Аменорея	Эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, нарушение менструального цикла <sup>с</sup> , гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, боль в молочных железах	Приапизм, дискомфорт в молочных железах, нагрубание молочных желез, увеличение молочных желез, вагинальные выделения	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Гипертермия, астения, утомляемость, реакция в месте инъекции	Отек лица, отек <sup>с</sup> , повышение температуры тела, нарушение походки, боль в груди, дискомфорт в области груди, недомогание, уплотнение	Гипотермия, озноб, жажда, синдром отмены препарата, абсцесс в месте инъекции, воспаление подкожной клетчатки в месте инъекции, киста в месте инъекции, гематома в месте инъекции	Снижение температуры тела, некроз в месте инъекции, язва в месте инъекции
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			Падение		

- <sup>a</sup> Частота нежелательных реакций классифицирована как «неизвестная» по причине того, что они не зарегистрированы в клинических исследованиях палиперидона пальмитата. Они описаны в спонтанных пострегистрационных сообщениях, поэтому их частоту невозможно определить, или зарегистрированы в клинических исследованиях рисперидона (любой лекарственной формы) или палиперидона для приема внутрь и/или описаны в сообщениях об опыте их пострегистрационного применения.
- <sup>b</sup> См. ниже «Гиперпролактинемия».
- <sup>c</sup> См. ниже «Экстрапирамидные симптомы».
- <sup>d</sup> В плацебо-контролируемых исследованиях сахарный диабет зарегистрирован у 0,32 % пациентов, получавших препарат Ксеплион, по сравнению с 0,39 % в группе плацебо. Общая заболеваемость во всех клинических исследованиях составила 0,65 % у всех пациентов, получавших препарат Ксеплион.
- <sup>e</sup> **К бессоннице относятся:** трудность засыпания и пробуждения во время сна. **К судорогам относятся:** генерализованные судорожные припадки. **К отеку относятся:** генерализованные отеки, периферические отеки, мягкий отек. **К нарушениям менструального цикла относятся:** задержка менструаций, нерегулярные менструации, олигоменорея.

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении рисперидона

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, поэтому профили нежелательных реакций данных препаратов (включая как пероральные, так и инъекционные лекарственные формы) взаимосвязаны.

Описание отдельных нежелательных реакций

*Анафилактические реакции*

Редкие случаи анафилактических реакций при введении препарата Ксеплион были зафиксированы в пострегистрационном периоде у пациентов, ранее хорошо переносивших терапию пероральными формами рисперидона или палиперидона (см. раздел 4.4).

*Реакции в месте введения*

Наиболее часто сообщавшейся реакцией в месте введения была боль, которая в большинстве случаев была легкой или средней интенсивности. Оценка боли в месте инъекции пациентами, принимавшими участие в исследованиях, с использованием визуальной аналоговой шкалы имела тенденцию снижения частоты и интенсивности с течением времени во всех исследованиях 2 и 3 фазы. Инъекции в дельтовидную мышцу воспринимались как немного более болезненные по сравнению с инъекциями в ягодичную мышцу. Другие реакции в месте введения в основном были легкой интенсивности и включали уплотнение (часто), зуд (нечасто) и узелки (редко).

*Экстрапирамидные симптомы (ЭС)*

ЭС включают следующие термины: паркинсонизм (включает гиперсекрецию слюны, скелетно-мышечную скованность, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу «зубчатого колеса», брадикинезию, гипокинезию, маскоподобное лицо, мышечное напряжение, акинезию, ригидность затылочных мышц, мышечную ригидность, паркинсоническую походку, нарушение глабеллярного рефлекса и паркинсонический тремор покоя); акатизию (включает акатизию, возбужденное состояние, гиперкинезию и синдром беспокойных ног); дискинезию (включает дискинезию, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз и миоклонию); дистонию (включает дистонию, гипертонию, кривошею, произвольные мышечные сокращения, миогенную контрактуру, блефароспазм, движение глазного яблока, паралич языка, спазм лица, ларингоспазм, миотонию, опистотонус, орофарингеальный спазм, плеврототонус, спазм языка и судорожное

стискивание челюстей) и тремор. В данный список включен более широкий спектр симптомов, которые могут иметь не экстрапирамидное происхождение.

#### *Увеличение веса*

В 13-недельном клиническом исследовании с использованием начальной дозы 150 мг у пациентов с шизофренией было показано, что аномальное увеличение массы тела  $> 7\%$  является дозозависимым. Увеличение массы тела отмечалось с частотой  $5\%$  в группе плацебо и с частотой  $6, 8$  и  $13\%$  при применении препарата Ксеплион в дозе  $25$  мг,  $100$  мг и  $150$  мг соответственно.

В течение 33-недельного открытого периода перехода на терапию препаратом Ксеплион или поддерживающей терапии Ксеплионом долгосрочного клинического исследования у пациентов с шизофренией  $12\%$  пациентов, получавших лечение Ксеплионом, соответствовали данному критерию (увеличение массы тела на  $> 7\%$  от двойной слепой фазы до конечной точки); среднее (стандартное отклонение; СО) изменение массы тела после исходной точки в открытом исследовании составило  $+ 0,7$  ( $4,79$ ) кг.

#### *Гиперпролактинемия*

В клинических исследованиях у пациентов обоего пола, получавших препарат Ксеплион, наблюдали повышение медианы концентрации пролактина в сыворотке крови. Нежелательные реакции, которые могут свидетельствовать о повышении концентрации пролактина (например, аменорея, галакторея, нарушения менструального цикла и гинекомастия), в целом зарегистрированы у  $<1\%$  пациентов.

#### *Класс-эффекты*

При применении антипсихотиков возможны удлинение интервала QT, возникновение желудочковых аритмий (желудочковая фибрилляция, желудочковая тахикардия), внезапная необъяснимая смерть, остановка сердца и тахикардия типа «пируэт».

При применении антипсихотиков сообщается о случаях развития (с неизвестной частотой) венозной тромбоземболии, включая случаи легочной эмболии и тромбоза глубоких вен.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

#### **4.9. 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 артериального давления, удлинение интервала QT, экстрапирамидные симптомы. Полиморфная 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 пациентов следует учитывать длительное высвобождение активного вещества и большой период полувыведения 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 артериального давления крови и циркуляторного коллапса следует предпринимать соответствующие меры, например, внутривенное введение растворов и/или симпатомиметиков. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов применяют антихолинергические препараты. Следует тщательно контролировать состояние пациента до его восстановления.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: N05AX13

#### Механизм действия

Палиперидона пальмитат гидролизуется до палиперидона. Последний является центрально-действующим активным антагонистом преимущественно серотониновых 5-НТ<sub>2А</sub>-рецепторов, а также дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов, адренергических α<sub>1</sub>- и α<sub>2</sub>-рецепторов и Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Палиперидон не связывается с холинергическими м-рецепторами и с адренергическими β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>- рецепторами. Фармакологическая активность (+) и (-) энантиомеров палиперидона количественно и качественно одинакова.

#### Фармакодинамические эффекты

Предполагается, что терапевтическая эффективность препарата при шизофрении и шизоаффективном расстройстве обусловлена комбинированной блокадой D<sub>2</sub>- и 5-НТ<sub>2А</sub>-рецепторов.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Шизофрения*

Эффективность препарата Ксеплион при остром лечении шизофрении оценивалась в четырех краткосрочных (одно 9-недельное и три 13-недельных) двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированными дозами у взрослых пациентов в стационаре с острым рецидивом, соответствующих требованиям DSM-IV критерия шизофрении. Фиксированные дозы препарата Ксеплион в этих исследованиях принимались в 1, 8 и 36 дни в 9-недельном исследовании и дополнительно в день 64 в 13-недельном исследовании, т. е. с недельным интервалом для первых двух доз, а затем каждые 4 недели в качестве профилактики.

Эффективность оценивалась с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS), проверенного многопунктового опросника, состоящего из пяти факторов для оценки позитивных симптомов, негативных симптомов, дезорганизованных мыслей, неконтролируемой враждебности/возбуждения и тревоги/депрессии. Функционирование оценивалось с помощью шкалы личных и социальных показателей (PSP). PSP представляет собой утвержденную клиницистическую оценочную шкалу, которая измеряет личное и социальное функционирование в сферах социально полезной деятельности: работа и учеба, личные и социальные отношения, уход за собой, а также тревожное и агрессивное поведение. Тяжесть нарушений в социальном плане, личном



уходе и уходе за собой измеряется уровнем сложности (отсутствует, легкая, определенная, выраженная, тяжелая) при выполнении таких действий с помощью и без помощи других людей. Точно так же тяжесть дисфункции агрессивного поведения измеряется наличием или отсутствием агрессивного поведения (например, грубость, публичное оскорбление других людей, разрушение предметов, словесные угрозы, физическое насилие) и частотой, с которой такое поведение происходит.

В 13-недельном исследовании (n=636), в котором сравнивались три фиксированные дозы препарата Ксеплион (начальная инъекция в дельтовидную мышцу 150 мг с последующими 3 дозами в ягодичную или дельтовидную мышцу по 25 мг/4 недели, 100 мг/4 недели или 150 мг/4 недели) по сравнению с плацебо, все три дозы препарата Ксеплион превосходили плацебо в улучшении общего балла по шкале PANSS. В этом исследовании группы лечения как 100 мг/4 недели, так и 150 мг/4 недели, но не 25 мг/4 недели, продемонстрировали статистическое превосходство над плацебо по шкале PSP. Эти результаты подтверждают эффективность на протяжении всего периода лечения и улучшение показателя PANSS, которое наблюдалось уже на 4-й день со значительным отрывом от плацебо в группах Ксеплион в дозе 25 мг и 150 мг к 8-му дню.

В другом 13-недельном исследовании (n=349), сравнивавшем три фиксированные дозы препарата Ксеплион (50 мг/4 недели, 100 мг/4 недели и 150 мг/4 недели) с плацебо, только дозировка 100 мг/4 недели препарата Ксеплион была эффективнее плацебо в улучшении общего балла по шкале PANSS. В этом исследовании дозы как 50 мг/4 недели, так и 100 мг/4 недели превосходили плацебо в улучшении показателя PSP. Хотя в это исследование была включена доза 150 мг, количество пациентов, получавших эту дозу, было недостаточным, чтобы можно было сделать окончательные выводы относительно эффективности этой дозы.

В третьем 13-недельном исследовании (n=513), в котором сравнивались три фиксированные дозы препарата Ксеплион (25 мг/4 недели, 50 мг/4 недели и 100 мг/4 недели) с плацебо, все три дозы препарата Ксеплион превосходили плацебо в отношении общего балла по шкале PANSS. В этом исследовании ни одна из групп, принимавших палиперидон, не достигла статистической значимости по сравнению с плацебо для оценки PSP.

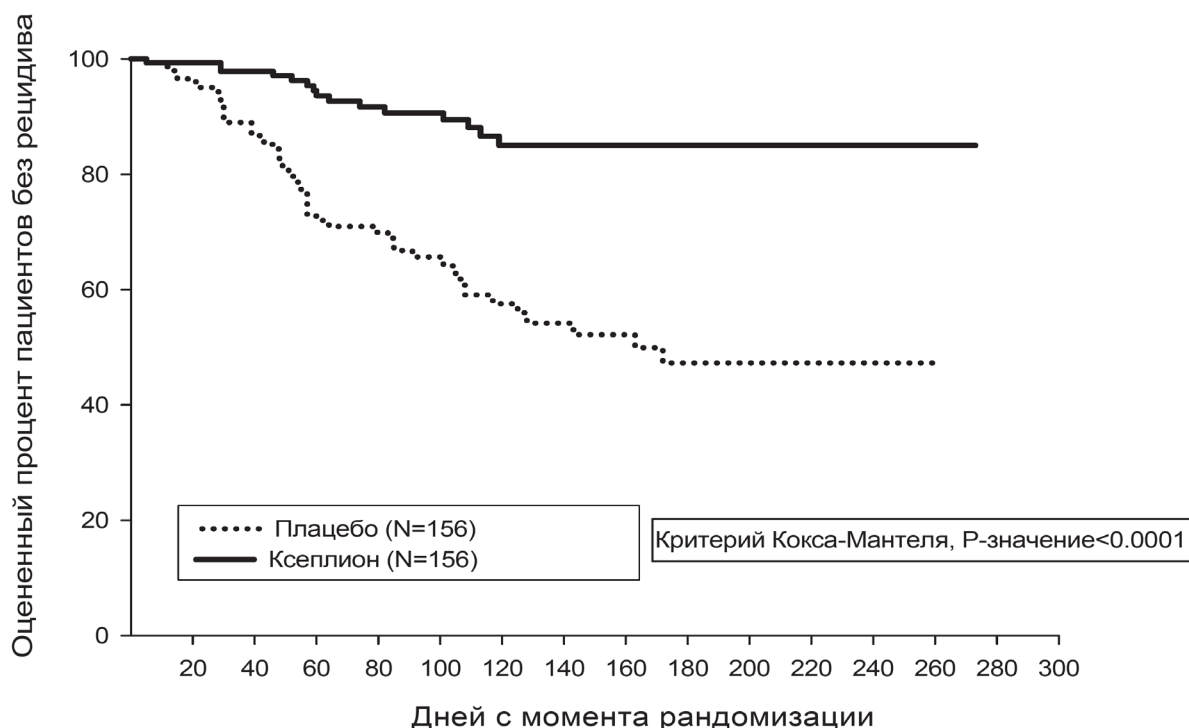
В 9-недельном исследовании (n=197), сравнивавшем две фиксированные дозы препарата Ксеплион (50 мг/4 недели и 100 мг/4 недели) с плацебо, обе дозы препарата Ксеплион превосходили плацебо в улучшении общего балла по шкале PANSS.

Эффективность препарата Ксеплион в поддержании контроля над симптомами и

замедлении рецидива шизофрении была установлена в долгосрочном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с гибкой дозировкой с участием 849 взрослых пациентов не пожилого возраста, которые соответствовали критериям шизофрении DSM-IV. Это исследование включало 33-недельную открытую фазу острого лечения и стабилизации, рандомизированную плацебо-контролируемую фазу для наблюдения за рецидивом и 52-недельный период открытого дополнительного лечения. В этом исследовании дозы препарата Ксеплион включали 25, 50, 75 и 100 мг, принимаемые ежемесячно; доза 75 мг была разрешена только в 52-недельном периоде открытого дополнительного лечения. Первоначально пациенты получали гибкие дозы (25–100 мг) препарата Ксеплион в течение 9-недельного переходного периода. Чтобы войти в 24-недельный период поддерживающего лечения, пациенты должны были иметь показатель PANSS  $\leq 75$ . Корректировка дозировки допускалась только в первые 12 недель периода поддерживающего лечения. В ходе двойной слепой фазы переменной продолжительности пациенты были рандомизированы либо в группу с одной и той же дозой препарата Ксеплион (медиана продолжительности 171 день [диапазон от 1 дня до 407 дней]), которую они получали во время фазы стабилизации, назначаемую каждые 4 недели, либо в группу плацебо (медиана продолжительности 105 дней [диапазон 8 дней - 441 день]). В общей сложности 410 стабилизированных пациентов были рандомизированы либо в группу препарата Ксеплион, либо в группу плацебо, пока у них не возникал рецидив симптомов шизофрении. Рецидив предварительно определялся как время до первого появления одного или нескольких из следующих симптомов: психиатрическая госпитализация, увеличение на  $\geq 25\%$  (если исходный балл был  $>40$ ) или увеличение на 10 баллов (если исходный балл был  $\leq 40$ ) общего балла по шкале PANSS по двум последовательным оценкам, умышленное членовредительство, агрессивное поведение, суицидальные мысли/мысли об убийстве или балл  $\geq 5$  (если максимальный исходный балл составлял  $\leq 3$ ) или  $\geq 6$  (если максимальный исходный балл составлял 4) в двух последовательных оценках отдельных пунктов PANSS P1 (Бред), P2 (Концептуальная дезорганизация), P3 (Галлюцинаторное поведение), P6 (Подозрительность/преследование), P7 (Враждебность) или G8 (Отказ от сотрудничества). Первичной переменной эффективности было время до рецидива. Заранее запланированный промежуточный анализ (после возникновения 68 случаев рецидива) показал значительно более длительное время до рецидива у пациентов, получавших препарат Ксеплион, по сравнению с плацебо (рис. 1), и исследование было прекращено досрочно, поскольку было продемонстрировано сохранение эффективности.

**Рисунок 1: Кривая Каплана-Мейера времени до рецидива– промежуточный анализ**

(Выборка согласно анализу «по намеченному лечению»)



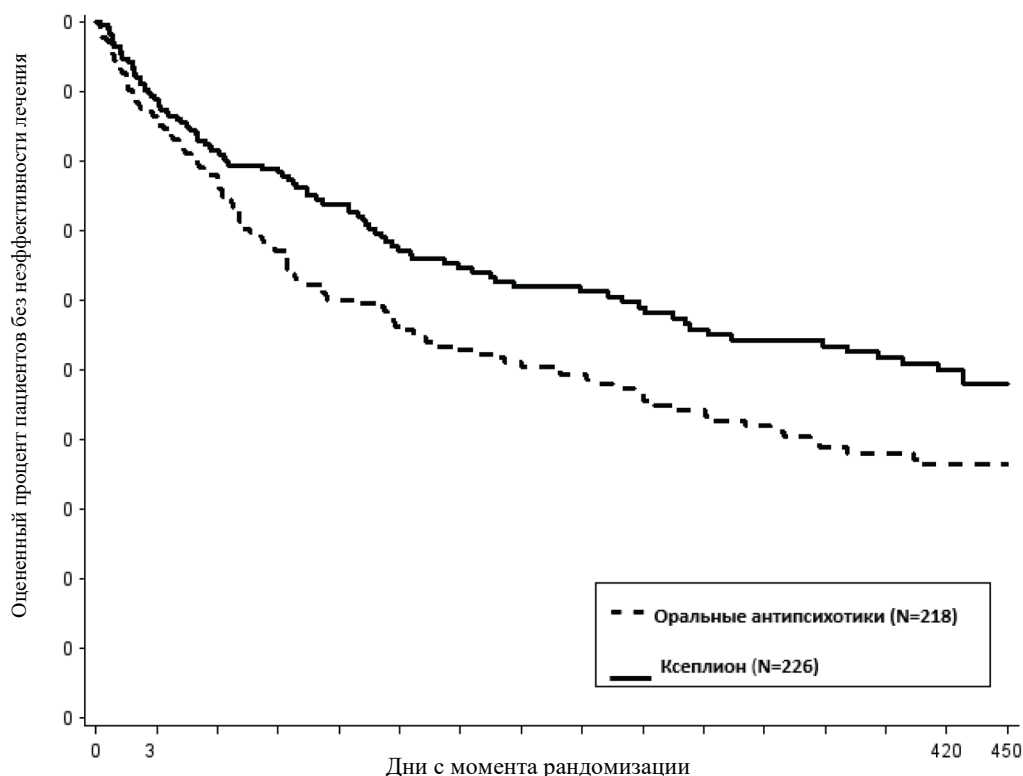
Результат анализа, основанного на окончательных данных, включая все данные до даты прекращения исследования, соответствовал результату первичного анализа эффективности, основанного на промежуточных данных.

Обследование подгрупп популяции не выявило каких-либо клинически значимых различий в реакции в зависимости от пола, возраста или расы.

Эффективность препарата Ксеплион в отсрочке наступления неэффективности лечения по сравнению с отдельными пероральными антипсихотическими препаратами была установлена в долгосрочном рандомизированном исследовании с гибкой дозировкой у пациентов с шизофренией и тюремным заключением в анамнезе. Пациентов обследовали в течение 14 дней, после чего следовала 15-месячная фаза лечения, в течение которой за ними наблюдали на предмет неэффективности лечения. Первичной конечной точкой было время до первой неэффективности лечения. Неэффективность лечения определялась как один из следующих пунктов: арест и/или тюремное заключение; психиатрическая госпитализация; прекращение лечения антипсихотиками из-за безопасности или переносимости; дополнение лечения другим антипсихотиком из-за недостаточной эффективности; необходимость повышения уровня психиатрической помощи для предотвращения неминуемой психиатрической госпитализации; прекращение лечения антипсихотиками из-за недостаточной эффективности; или самоубийство. Неэффективность лечения определялась Советом по мониторингу событий (ЕМВ), который не имел представления о

назначении лечения. В общей сложности 444 пациента были случайным образом распределены либо в группу препарата Ксеплион (N=226; средняя доза 100 мг), либо в группу одного из семи заранее определенных, часто назначаемых пероральных антипсихотических препаратов с гибкой дозировкой (N=218; арипипразол, галоперидол, оланзапин, палиперидон, перфеназин, кветиапин или рисперидон). Выбор перорального антипсихотического препарата был признан исследователем подходящим для пациента. Для препарата Ксеплион наблюдалось статистически значимо более длительное время до первой неэффективности лечения по сравнению с пероральными антипсихотическими препаратами. Среднее время до неэффективности лечения составило 416 дней и 226 дней для препарата Ксеплион и антипсихотических препаратов соответственно. Кривая Каплана-Мейера времени до первой неэффективности лечения показана на рисунке 2. Частота случаев первой неэффективности лечения по типам показана в таблице ниже. Время до первого ареста и/или тюремного заключения или госпитализации в психиатрическую больницу также было статистически значимо дольше для группы препарата Ксеплион по сравнению с группой пероральных антипсихотиков.

**Рисунок 2: Кривая Каплана-Мейера времени до первой неэффективности лечения**



\* Среднее время до первой неэффективности лечения: 416 дней при приеме препарата Ксеплион; 226 дней при приеме пероральных нейролептиков.

**Таблица: Компоненты составной конечной точки**

<b>Тип события</b>	<b>Ксеплион N=226 частота (%)</b>	<b>Пероральные нейролептики N=218 частота (%)</b>	<b>Отношение рисков<sup>a</sup> [95% ДИ]</b>
<b>Первая неэффективность лечения</b>	90 (39,8%)	117 (53,7%)	0,70
<b>События первого компонента неэффективности лечения</b>			[0,53, 0,92]
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Арест и/или тюремное заключение.</li> <li>▪ Психиатрическая госпитализация.</li> <li>▪ Прекращение лечения антипсихотиками из-за безопасности или переносимости.</li> <li>▪ Добавление к лечению другого антипсихотика из-за недостаточной эффективности.</li> <li>▪ Необходимость повышения уровня психиатрической помощи для предотвращения неминуемой госпитализации в психиатрическую больницу.</li> <li>▪ Прекращение лечения антипсихотиками из-за недостаточной эффективности.</li> <li>▪ Самоубийство.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>48 (21,2%)</li> <li>18 (8,0%)</li> <li>15 (6,6%)</li> <li>5 (2,2%)</li> <li>3 (1,3%)</li> <li>1 (0,4%)</li> <li>0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>64 (29,4%)</li> <li>26 (11,9%)</li> <li>8 (3,7%)</li> <li>6 (2,8%)</li> <li>4 (1,8%)</li> <li>9 (4,1%)</li> <li>0</li> </ul>	
<b>Арест и/или тюремное заключение или госпитализация в психиатрическую больницу, независимо от того, были ли они первыми событиями<sup>b</sup></b>	76 (33,6%)	98 (45,0%)	0,70 [0,52, 0,94]

<sup>a</sup> Отношение рисков препарата Ксеплион к пероральным антипсихотикам на основе регрессионной модели Кокса для анализа времени до события. Обратите внимание, что отношение рисков не было постоянным на протяжении всего исследования.

<sup>b</sup> Результаты анализа, включающие соответствующие события, собранные после прекращения лечения у пациентов, прекративших лечение, соответствовали результатам заранее определенного анализа данной вторичной конечной точки.

### ***Шизоаффективное расстройство***

Эффективность препарата Ксеплион в лечении пациентов с шизоаффективным расстройством была установлена в ходе длительного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по предотвращению рецидивов с гибкой дозой с участием взрослых пациентов, которые соответствовали критериям шизоаффективного расстройства DSM-IV, что подтверждено Структурированным клиническим интервью по расстройствам DSM-IV. В популяцию вошли пациенты с шизоаффективным расстройством биполярного и депрессивного типа. Пациенты получали препарат Ксеплион либо в качестве монотерапии, либо в качестве дополнения к стабильным дозам антидепрессантов или стабилизаторов настроения.

Это исследование включало 13-недельный открытый период с гибкой дозировкой (Ксеплион 50 мг, 75 мг, 100 мг или 150 мг), в котором приняли участие в общей сложности 667 пациентов, у которых наблюдалось 1) острое обострение психотических симптомов; 2) балл  $\geq 4$  по  $\geq 3$  пунктам шкалы PANSS: бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, возбуждение, подозрительность/преследование, враждебность, отказ от сотрудничества, напряжение и плохой контроль импульсов; 3) выраженные симптомы настроения  $\geq 16$  по шкале оценки выраженности мании у детей и подростков Янга (YMRS) и/или шкале оценки депрессии Гамильтона, версия из 21 пункта (HAM D-21). Пациентам было от 19 до 66 лет (в среднем 39,5 лет), 53,5% составляли мужчины. Средние баллы при открытом исследовании по шкале PANSS составили 85,8 (диапазон от 42 до 128), HAM-D-21 — 20,4 (диапазон от 3 до 43), YMRS — 18,6 (диапазон от 0 до 50) и по шкале Общего Клинического впечатления-тяжесть шизоаффективного расстройства (CGI-S-SCA) - 4,4 (диапазон от 2 до 6).

После 13-недельного открытого лечения препаратом Ксеплион с гибкой дозой 432 пациента соответствовали критериям стабилизации (общий балл по шкале PANSS  $\leq 70$ , YMRS  $\leq 12$  и HAM-D-21  $\leq 12$ ) и продолжили лечение в течение 12-недельного открытого периода стабилизации фиксированной дозы.

В общей сложности 334 пациента, которые соответствовали критериям стабилизации в течение 12 недель подряд, были рандомизированы (1:1) для продолжения приема той же дозы препарата Ксеплион или для приема плацебо в течение 15-месячного двойного слепого периода профилактики рецидивов. Для 164 пациентов, рандомизированных в группу препарата Ксеплион, распределение доз составило 50 мг (4,9%), 75 мг (9,8%), 100 мг (47,0%) и 150 мг (38,4%). Первичной переменной эффективности было время до рецидива. Рецидив определялся как первое возникновение одного или нескольких из следующих событий: 1) госпитализация в психиатрическую больницу; 2) вмешательство, направленное на предотвращение госпитализации; 3) клинически значимое членовредительство, суицидальные мысли или мысли об убийстве или агрессивное поведение; 4) оценка  $\geq 6$  (если оценка была  $\leq 4$  при рандомизации) по любому из отдельных пунктов шкалы PANSS: бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, возбуждение, подозрительность/преследование, враждебность, отказ от сотрудничества или плохой контроль над импульсами; 5) при двух последовательных оценках в течение 7 дней: увеличение  $\geq 25\%$  (если балл при рандомизации был  $> 45$ ) или увеличение на  $\geq 10$  баллов (если балл при рандомизации составлял  $\leq 45$ ) общего балла по шкале PANSS; оценка  $\geq 5$  (если оценка была  $\leq 3$  при рандомизации) по любому из отдельных пунктов шкалы PANSS: бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, возбуждение, подозрительность/преследование, враждебность, отказ от сотрудничества или плохой контроль над импульсами; увеличение на  $\geq 2$  балла (если оценка составляла от 1 [не болен] до 3 [легкая болезнь] при рандомизации) или увеличение на  $\geq 1$  балла (если оценка составляла  $\geq 4$  [умеренно болен или хуже] при рандомизации) в общей шкале оценки CGI- S-SCA.

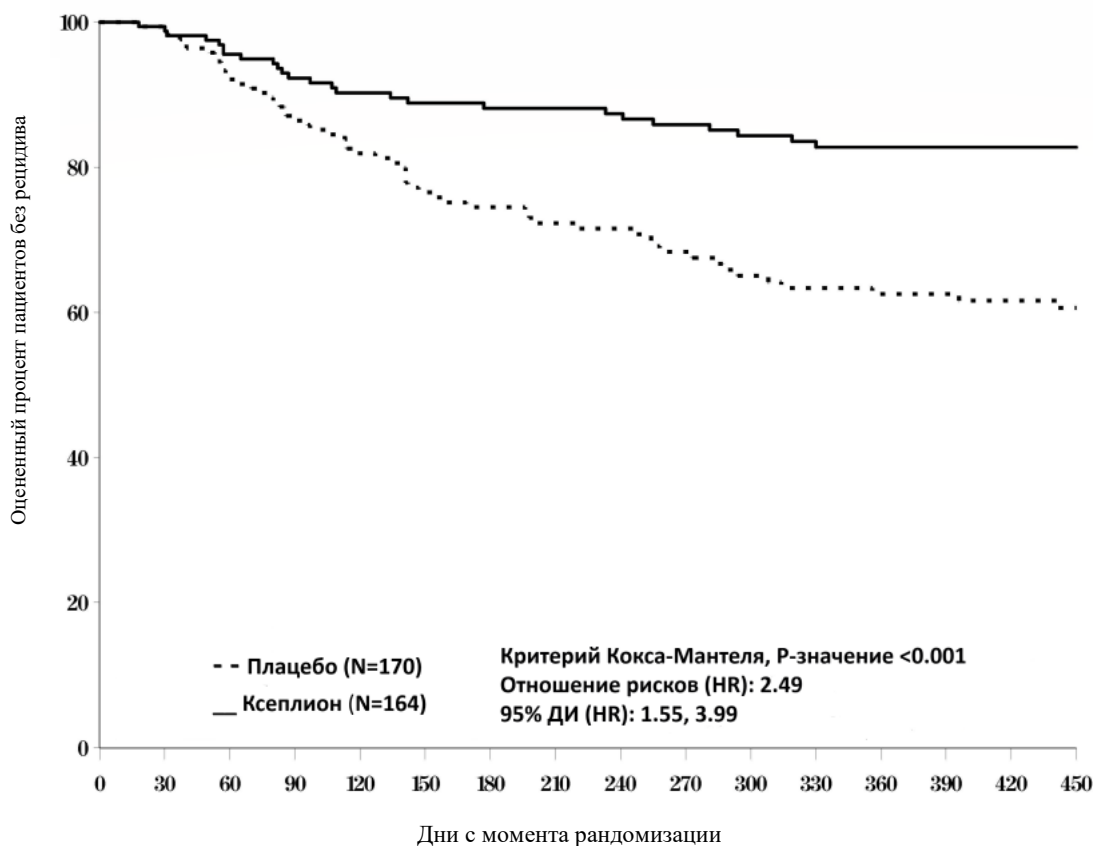
Поддержание эффективности также оценивалось с использованием шкалы личных и социальных показателей (PSP). PSP — это проверенная шкала, оцениваемая врачами, которая измеряет личное и социальное функционирование в сферах общественно полезной деятельности (например, работа и учеба), личных и социальных отношений, ухода за собой, а также тревожного и агрессивного поведения.

Между группами лечения наблюдалась значительная разница во времени до рецидива (значение  $p < 0,001$ ) в пользу группы препарата Ксеплион. Кривая Каплана-Мейера времени до рецидива по группам лечения показана на рисунке 3. Процент пациентов, соответствующих критериям рецидива, был статистически значимо ниже у пациентов в группе препарата Ксеплион (15,2%), чем в группе плацебо (33,5%). Риск (опасность) рецидива шизоаффективных симптомов у пациента, принимавшего плацебо, был в 2,49 раза



выше, чем у пациента, принимавшего препарат Ксеплион.

**Рисунок 3: Кривая Каплана-Мейера времени до рецидива**



В Таблице ниже суммированы частота рецидивов и риск рецидивов среди популяции в целом, анализ подгрупп (группы монотерапии и дополнительной терапии), рецидив с психотическими симптомами и рецидив с симптомами настроения. Анализ подгруппы пациентов показал, что риск рецидива был в 3,38 или 2,03 раза выше в группе плацебо при монотерапии или при дополнительной терапии антидепрессантами или стабилизаторами настроения соответственно. Кроме того, дополнительно оценивали рецидив психотических симптомов и симптомы настроения (маниакальные, депрессивные или смешанные). Риск рецидива из-за психотических симптомов, симптомов маниакального и депрессивного настроения был значительно выше у пациентов в группе плацебо, чем у пациентов, продолжающих лечение препаратом Ксеплион.

**Таблица: Сводная информация о частоте рецидивов и риске рецидивов (отношения риска).**

Количество (процент) пациентов, у которых случился рецидив	Риск рецидива (плацебо	95% ДИ риска рецидива <sup>a</sup>	р-значение <sup>a</sup>



	Плацебо N=170	Ксеплион N=164	против Ксеплион) <sup>a</sup>		
<b>Все пациенты</b>	57 (33,5%)	25 (15,2%)	2,49	(1,55, 3,99)	<0,001
<b>Подгруппа</b>	N=73	N=78	3,38	(1,57, 7,28)	0,002
<b>монотерапии</b>	24 (32,9%)	9 (11,5%)			
<b>Дополнительная терапия к антидепрессантам или стабилизаторам настроения</b>	N=97	N=86	2,03	(1,11, 3,68)	0,021
<b>Психотические симптомы<sup>b</sup></b>	53 (31,2%)	21 (12,8%)	2,82	(1,70, 4,67)	<0,001
<b>Симптомы настроения<sup>c</sup></b>					
<b>Любые симптомы настроения</b>	48 (28,2%)	18 (11,0%)	2,93	(1,70, 5,04)	<0,001
<b>Маниакальное</b>	16 (9,4%)	5 (3,0%)	3,62	(1,32, 9,89)	0,012
<b>Депрессивное</b>	23 (13,5%)	8 (4,9%)	3,12	(1,39, 6,98)	0,006
<b>Смешанное</b>	9 (5,3%)	5 (3,0%)	1,93	(0,65, 5,78)	0,238

<sup>a</sup> Мгновенный риск (опасность) рецидива для пациентов, получавших плацебо, по сравнению с пациентами, получавшими препарат Ксеплион. Риск рецидива, соответствующие значения p и 95% ДИ взяты из отдельных моделей регрессии пропорциональных рисков Кокса.

<sup>b</sup> У 8 пациентов произошел рецидив без психотических симптомов.

<sup>c</sup> У 16 пациентов случился рецидив без каких-либо симптомов настроения.

Препарат Ксеплион превосходил плацебо в поддержании функционирования по шкале PSP.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция и распределение

Из-за исключительно низкой растворимости в воде палиперидона пальмитат после внутримышечного введения медленно растворяется и всасывается в системный кровоток. После однократного внутримышечного введения концентрация палиперидона в плазме

крови медленно увеличивается, достигая максимума через 13 - 14 дней (медиана) после введения в дельтовидную мышцу и 13 - 17 дней после введения в ягодичную мышцу. Высвобождение вещества обнаруживается уже в 1-й день и сохраняется, по меньшей мере, 126 дней. Характеристики высвобождения активного компонента и схема дозирования препарата Ксеплион обеспечивают длительное поддержание терапевтической концентрации. После однократного введения дозы 25 – 150 мг в дельтовидную мышцу максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) 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 максимальной и равновесной концентраций 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 площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) палиперидона изменялась пропорционально дозе, а  $C_{max}$  при дозах более 50 мг увеличивалась в меньшей степени, чем пропорционально дозе.

Медиана периода полувыведения палиперидона после введения препарата Ксеплион в дозах 25 - 150 мг колебалась в пределах 25 - 49 дней.

После введения препарата (-)-энантиомер палиперидона частично превращается в (+)-энантиомер, и отношение AUC (+)- и (-)-энантиомеров составляет примерно 1,6-1,8.

В популяционном анализе кажущийся объем распределения палиперидона равнялся 391 л; палиперидон связывается с белками плазмы крови на 74 %.

#### Биотрансформация и элиминация

За неделю после однократного перорального приема 1 мг препарата  $^{14}C$ -палиперидона с немедленным высвобождением активного компонента 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 метаболизма более чем 6,5 % введенной дозы: дезалкилирование, гидроксигирование, дегидрогенизация, отщепление бензизоксазольной группы. Хотя исследования *in vitro* позволяют предположить определенную роль изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, данных о существенной роли этих изоферментов в метаболизме палиперидона *in vivo* нет. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил заметного различия клиренса палиперидона после перорального приема препарата

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.

В целом, концентрация палиперидона в плазме крови в период нагрузки после внутримышечного введения препарата Ксеплион лежала в том же диапазоне, что и после приема палиперидона пролонгированного действия перорально в дозах от 6 до 12 мг. Используемая схема нагрузки палиперидона обеспечивает поддержание концентрации в этом диапазоне даже в конце междозового интервала (8-й и 36-й день). 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 2 препаратов, следует проявлять осторожность при прямом сравнении их фармакокинетики.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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 коррекции дозы не требуется. В исследовании применения палиперидона перорально у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд - Пью) концентрация свободного палиперидона в плазме крови была такой же, как у здоровых добровольцев. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени применение палиперидона не изучалось.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести дозу палиперидона следует уменьшить; Ксеплион не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени. Было изучено распределение палиперидона после однократного приема внутрь таблетки палиперидона пролонгированного действия в дозе 3 мг пациентами с разной степенью нарушения функций почек. С уменьшением

клиренса креатинина (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 чего  $AUC_{0-\infty}$  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 100 мг в 1-й день и 75 мг через 1 неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). После этого через 1 месяц вводят инъекцию в дозе 50 мг в дельтовидную или ягодичную мышцу, и далее изменяют дозу от 25 мг до 100 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности.

*Пациенты пожилого возраста.*

Возраст сам по себе не является фактором, требующим коррекции дозы. Однако такая коррекция может потребоваться из-за возрастного уменьшения КК.

*Раса.*

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

*Пол.*

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

*Влияние курения на фармакокинетику препарата*

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 *in vitro*, популяционный фармакокинетический анализ не выявил различия фармакокинетики палиперидона у курящих и некурящих людей.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

#### **Токсикология**

Как и в случае с другими препаратами, которые являются антагонистами дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов, внутримышечно введенный палиперидона пальмитат, а также палиперидон перорально, повышал уровень пролактина в сыворотке крови в исследованиях токсичности при повторных дозах.

В 7-недельном исследовании токсичности на неполовозрелых крысах при пероральном применении палиперидона в дозах 0,16, 0,63 и 2,5 мг/кг/день (что в 0,12, 0,5 и 1,8 раза, соответственно, превышает максимальную рекомендуемую пероральную дозу для человека (12 мг/день) для подростков в расчете на мг/м<sup>2</sup>) не наблюдалось влияния на рост, половое созревание и репродуктивную функцию. Пероральные дозы до 2,5 мг/кг/день не нарушали нейроповеденческое развитие у самцов и самок, за исключением влияния на обучение и память у самок крыс, получавших дозу 2,5 мг/кг/день. Этот эффект не наблюдался после прекращения лечения.

В 40-недельном исследовании на неполовозрелых собаках пероральное применение рисперидона (который в значительной степени превращается в палиперидон) в дозах 0,31, 1,25 и 5 мг/кг/день не влияло отрицательно на половое созревание при дозах 0,31 и 1,25 мг/кг/день. На рост длинных костей не влиял прием 0,31 мг/кг/день; эффекты наблюдались при дозах 1,25 и 5 мг/кг/день.

#### Канцерогенность

Канцерогенный потенциал палиперидона пальмитата, введенного внутримышечно, оценивали на крысах. Наблюдалось статистически значимое увеличение аденокарциномы молочной железы у самок крыс при дозах 10, 30 и 60 мг/кг/месяц. У самцов крыс наблюдалось статистически значимое увеличение количества аденом и карцином молочной железы при дозе 30 и 60 мг/кг/месяц, что в 1,2 и 2,2 раза превышает уровень воздействия при максимальной рекомендуемой дозе препарата Ксеплион для человека 150 мг.

Канцерогенный потенциал перорального применения палиперидона, активного метаболита рисперидона, оценивался на основе исследований рисперидона, проведенных на мышах и крысах. Рисперидон вводили в дозах до 10 мг/кг/день в течение 18 месяцев мышам и в течение 25 месяцев крысам. Наблюдалось статистически значимое увеличение числа аденом гипофиза, эндокринной аденомы поджелудочной железы и аденокарциномы молочной железы. Увеличение количества опухолей молочной железы, гипофиза и эндокринной части поджелудочной железы было обнаружено у грызунов после хронического приема других антипсихотических препаратов и считается опосредованным длительным антагонизмом дофамина D<sub>2</sub>. Актуальность обнаружений этих опухолей у грызунов с точки зрения риска для человека неизвестна.

#### Мутагенность

Никаких доказательств мутагенного потенциала палиперидона не было обнаружено в тесте обратной мутации Эймса, анализе на лимфому у мышей или микроядерном тесте у крыс. Палиперидона пальмитат не продемонстрировал генотоксических свойств в тесте на

обратную мутацию Эймса или в анализе на лимфому у мышей.

### Фертильность

Хотя пероральное применение палиперидона приводило к эффектам, опосредованным пролактином и ЦНС, на фертильность самцов и самок крыс это не влияло. При дозе, токсичной для матери, у самок крыс наблюдалось несколько меньшее количество живых эмбрионов.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Полисорбат-20

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия гидрофосфат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

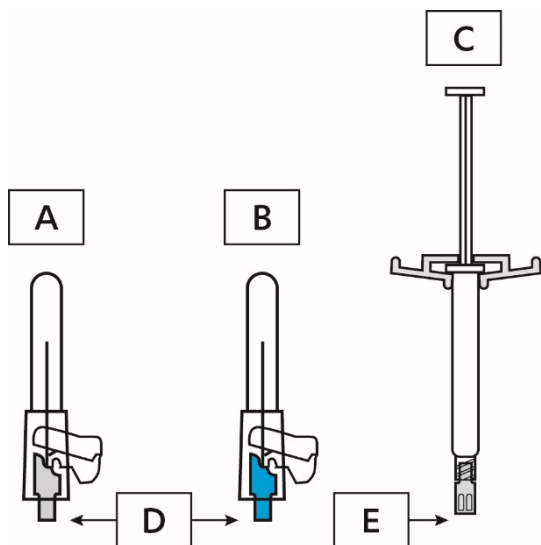
### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,50 мл препарата в шприце из циклолефинового сополимера с наконечником из бромбутила и уплотнителем из бромбутила с покрытием FluroTec<sup>®</sup>, снабженном ограничителем обратного хода поршня. В комплект препарата входят 2 иглы для внутримышечных инъекций (в дельтовидную и ягодичную мышцу). Предварительно заполненный шприц с препаратом и 2 иглы в пластиковом поддоне, закрытом полиэтиленовой пленкой, помещают вместе с листком-вкладышем в картонную пачку. На картонных пачках может быть предусмотрен контроль вскрытия.

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

Инструкция по применению и обращению с препаратом

**Предварительно заполненный шприц**

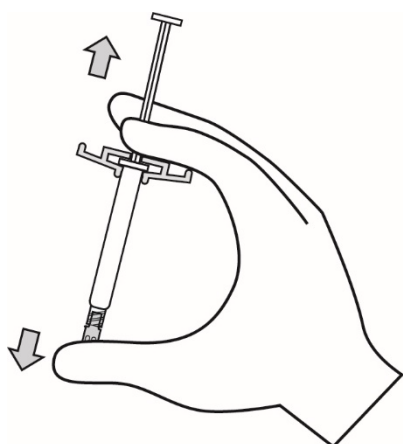


- A – длинная игла с серым корпусом
- B – короткая игла с голубым корпусом
- C – предварительно заполненный шприц
- D – корпус иглы
- E – резиновый колпачок

**Указания по применению**

Шприц предназначен только для однократного введения.

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



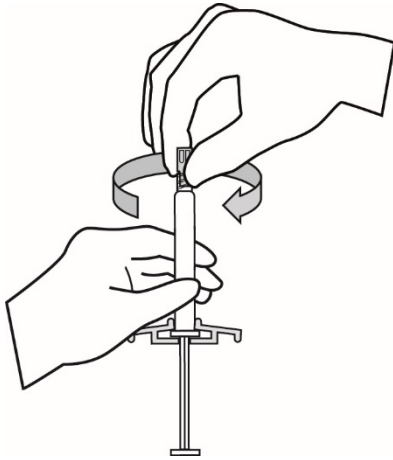
2. Выберите соответствующую иглу.

Для введения в дельтовидную мышцу пациентам с массой тела < 90 кг используют короткую иглу (с голубым корпусом), а пациентам с массой тела  $\geq 90$  кг – длинную

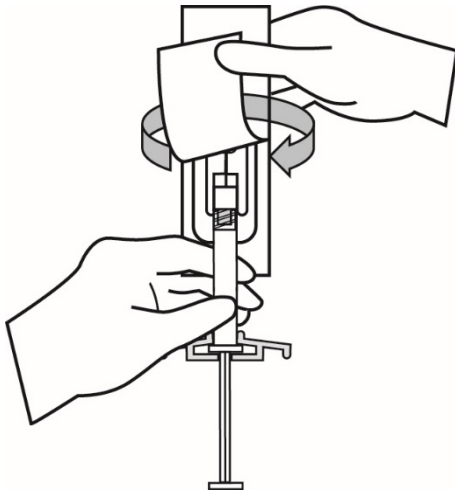
иглу (с серым корпусом).

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

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

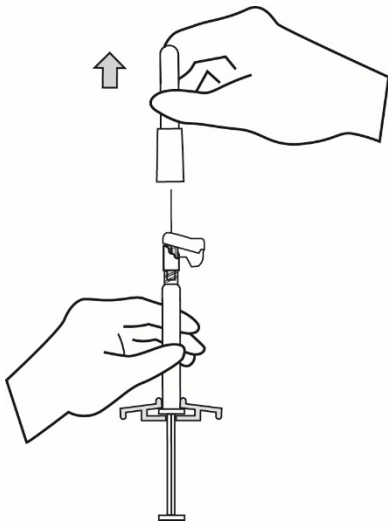


4. Наполовину откройте упаковку безопасной иглы, возьмитесь за колпачок иглы через упаковку и подсоедините иглу к люеровскому колпачку шприца путем аккуратного вращения по часовой стрелке.

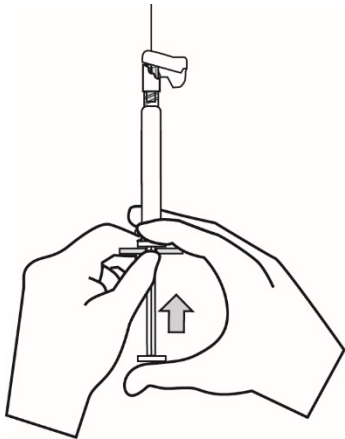


5. Снимите с иглы колпачок, потянув его вдоль иглы. Не вращайте колпачок, т. к. это может ослабить соединение иглы со шприцем.

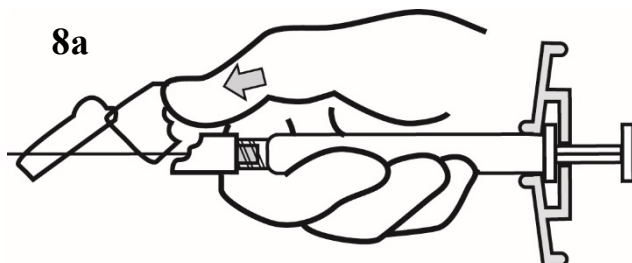


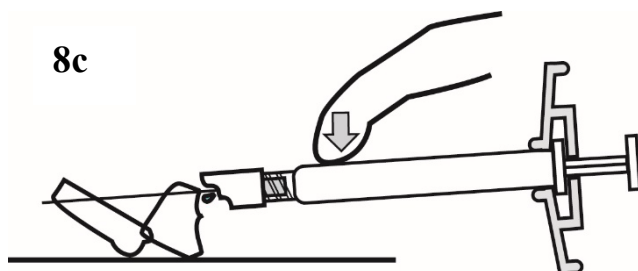
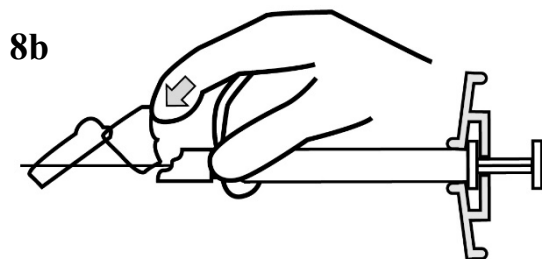


6. Направьте шприц иглой вверх и выдавите из шприца воздух, слегка надавив на поршень.



7. Введите все содержимое шприца в выбранную мышцу (дельтовидную или ягодичную). Не вводите препарат в кровеносный сосуд или подкожно.
8. После завершения инъекции приведите защиту иглы в рабочее положение большим (рис. 8a) или указательным (рис. 8b) пальцем или надавив шприцем о твердую поверхность (рис. 8c). Защита иглы должна зафиксироваться со щелчком. Шприц с иглой утилизируйте так, как это полагается.





## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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