

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2017 жылғы «02» маусым
№ N008603; N008595; N008596
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі
нұсқаулық
Ксеплион**

Саудалық атауы
Ксеплион

Халықаралық патенттелмеген атауы
Палиперидон

Дәрілік түрі
Ұзақ әсер ететін бұлшықет ішіне енгізуге арналған суспензия
75 мг/0.75 мл, 100 мг/1 мл, 150 мг/1.5 мл

Құрамы
1 мл суспензияның құрамында
белсенді зат - 156.0 мг палиперидон пальмитаты бар
(100.0 мг палиперидонға баламалы),
қосымша заттар: полисорбат 20, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль
4000), лимон қышқылының моногидраты, сусыз натрий гидрофосфаты,
натрий дигидрофосфатының моногидраты, натрий гидроксиді, инъекцияға
арналған су.

Сипаттамасы
Бөгде қосылыстардан бос ақ немесе ақ дерлік суспензия

Фармакотерапиялық тобы
Психотропты препараттар. Нейролептиктер (Антипсихотиктер). Басқа да
нейролептиктер. Палиперидон.
АТХ коды N05AX13

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы

Суда ерігіштігінің айрықша төмен екеніне орай, палиперидон пальмитаты бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін баяу ериді және жүйелі қан ағымына сіңеді. Бұлшықет ішіне бір рет енгізгеннен кейін қан плазмасында палиперидон концентрациясы баяу ұлғаюмен дельта тәрізді бұлшықетке енгізгеннен кейін 13-14 күннен соң (медиана) және бөксе бұлшықетіне енгізгеннен кейін 13-17 күннен соң жоғары шегіне жетеді. Заттың босап шығуы 1-ші күні-ақ белгілі болып, кем дегенде, 4 ай сақталады. Ксеплион препаратының белсенді компоненті босап шығуының және дозалау сызбасының сипаттамалары емдік концентрацияларының ұзақ сақталуын қамтамасыз етеді. Дельта тәрізді бұлшықетке бір реттік 25-150 мг дозаны енгізгеннен кейінгі ең жоғары концентрациясы (C_{max}), орта есеппен, бөксе бұлшықетіне енгізгеннен кейінгіден 28% көбірек. Ем басында препаратты дельта тәрізді бұлшықетке енгізу, бөксе бұлшықетіне енгізуден гөрі, палиперидонның (1-ші күні 150 мг және 8-ші күні 100 мг) емдік концентрациясына жылдам жетуге көмектеседі. Көп реттік инъекциялардан кейін әсер ету айырмашылығы аз көрініс береді. Ең жоғары және тепе-тең палиперидон концентрацияларының орташа қатынасы Ксеплион препаратының 100 мг доза 4 инъекциясын бөксе бұлшықетіне енгізгеннен кейін 1,8-ге, ал дельта тәрізді бұлшықетке енгізгеннен кейін 2,2-ге тең болды. Палиперидонның 25-150 мг дозаларында палиперидонның «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы (AUC) дозаға пропорционал өзгеріп, ал C_{max} 50 мг-ден көп дозаларында дозаға пропорционалдығынан аз дәрежеде ұлғайды.

Ксеплион препаратын 25-150 мг дозаларда енгізгеннен кейінгі палиперидонның жартылай шығарылу кезеңінің медианасы 25-49 күн шектерінде ауытқыды.

Препарат енгізілгеннен кейін (-)-палиперидон энантиомері ішінара (+)-энантиомерге айналады, әрі (+)- және (-)-энантиомерлерінің AUC қатынасы шамамен 1,6-1,8 құрайды.

Қауымдық талдауда палиперидонның болжамды таралу көлемі 391 л-ге тең болды; палиперидон қан плазмасы ақуыздарымен 74% байланысады.

Белсенді компоненті дереу босап шығатын 1 мг 14C-палиперидон препаратын бір рет ішу арқылы қабылдағаннан кейін бір аптада енгізілген дозаның 59%-ы өзгеріссіз күйде несеппен шығарылады; бұл бауырда препараттың айтарлықтай метаболизмі болмайтынын көрсетеді. Енгізілген радиобелсенділігінің шамамен 80%-ы несептен, 11%-ы нәжістен табылды. Препарат метаболизмінің 4 жолы *in vivo* белгілі: дезалкилдену, гидроксилдену, дегидрогенизация, бензизоксазол тобының ыдырауы, бірақ олардың біреуі де енгізілген дозаның 6,5%-дан жоғары метаболизмін шарттамайды. *In vitro* зерттеулері CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттерінің палиперидон метаболизмінде белгілі бір рөлі барын жорамалдауға мүмкіндік берсе де, осы изоферменттердің палиперидон метаболизміндегі елеулі рөлі жөнінде *in vivo* деректері жоқ. Қауымдық фармакокинетикалық талдауда CYP2D6 метаболизмі белсенді және әлсіз адамдарда препарат ішу арқылы қабылданғаннан кейін палиперидон

клиренсінің байқалымды айырмашылығы анықталмаған. Адам бауырының микросомалары пайдаланылатын *in vitro* зерттеулері палиперидонның дәрілік заттар метаболизмін CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 және CYP3A5 изоферменттерімен елеулі тежемейтінін көрсетті.

In vitro зерттеулерінде палиперидон Р-гликопротеин субстратының қасиеттерін, ал жоғары концентрацияларда әлсіз Р-гликопротеин тежегіші қасиеттерін танытты. Тиісінше *in vivo* деректері жоқ, әрі бұл мәліметтердің клиникалық мәні анық емес.

Тұтас алғанда, қан плазмасындағы палиперидон концентрациясы Ксеплион препаратын бұлшықет ішіне енгізгеннен кейінгі жүктеме кезеңінде белсенді компонентінің босап шығуымен ұзақ әсер ететін палиперидонды 6 және 12 мг аралығындағы дозаларда ішу арқылы қабылдағаннан кейінгідей ауқымда болды. Палиперидон жүктемесінің пайдаланылған сызбасы тіпті дозалар арасындағы аралық соңында да (8-ші және 36-шы күн) концентрацияның осы ауқымда сақталуын қамтамасыз етеді. Ксеплион препаратын әртүрлі пациенттерде енгізгеннен кейінгі палиперидон фармакокинетикасының жекеше айырмашылықтары әсер етуі ұзаққа созылатын палиперидонды ішу арқылы қабылдағаннан кейінгіден азырақ болды. Екі препаратты қолданған кезде қан плазмасындағы палиперидон концентрациясы медианасының өзгеру сипатының айырмашылығына орай, олардың фармакокинетикасын тікелей салыстырған кезде сақтық таныту керек.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр функциясының бұзылуы. Палиперидон бауырда елеулі метаболизмге ұшырамайды. Ксеплион препаратын ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі бауыр функциясы бұзылуы бар науқастарда қолдану зерттелмесе де, бауыр функциясының осындай бұзылуларында дозаны реттеу қажет емес. Ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр функциясы бұзылуы бар науқастарда (Чайльд-Пью бойынша В класы) палиперидон ішу арқылы қолданылған зерттеуде қан плазмасындағы бос палиперидон концентрациясы дені сау еріктілердегідей болды. Бауыр функциясы ауыр дәрежеде бұзылған науқастарда палиперидон қолдану зерттелмеген.

Бүйрек функциясының бұзылуы. Ауырлығы жеңіл дәрежеде бүйрек функциясы бұзылған науқастар үшін палиперидон дозасын азайту керек; Ксеплионды ауырлығы орташа дәрежедегі және ауыр дәрежелі бүйрек функциясы бұзылуы бар науқастарда қолдану ұсынылмайды. Бүйрек функциясының бұзылу дәрежесі әртүрлі науқастар ұзақ әсер ететін 3 мг палиперидон таблеткасын бір рет ішке қабылдағаннан кейін палиперидонның таралуы зерттелді. Креатинин клиренсінің (КК) азаюымен палиперидон шығарылуы: бүйрек функциясы бұзылуының ауырлығы жеңіл дәрежесінде (КК 50-80 мл/мин) - 32%, ауырлығының орташа дәрежесінде (КК 30-50 мл/мин) – 64%, ауыр дәрежесінде (КК 10-30 мл/мин) – 71% азаяды, соның нәтижесінде AUC_{0-∞}, дені сау еріктілермен салыстырғанда, тиісінше, 1,5, 2,6 және 4,8 есе ұлғайды. Ксеплион препаратын ауырлығы жеңіл дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылуы бар

науқастарда қолдану деректер санының көп еместігіне және фармакокинетикасын үлгілеу нәтижелеріне сүйеніп, осындай науқастарға ұсынылған палиперидонның жүктеме дозасын 1-ші күні 100 мг және 1 апта өткенде 75 мг; одан кейін ай сайын (әр 4 аптада) 50 мг енгізеді; дозаны әркімдегі жеке көтерімділігіне және/немесе тиімділігіне қарай, 25-100 мг ауқымда арттыруға немесе азайтуға болады.

Егде жастағы пациенттер. Жас ерекшелігі дозаны реттеуді талап ететін өз алдына бөлек фактор болып саналмайды. Алайда мұндай реттеу жас ұлғаюымен креатинин клиренсінің төмендеуіне орай қажет болады.

Нәсілі. Ішке қабылдауға арналған палиперидон зерттеулерінің нәтижелерін қауымдық фармакокинетикалық талдауда препаратты әртүрлі нәсілді адамдар қабылдағаннан кейін палиперидон фармакокинетикасының айырмашылықтары анықталмаған.

Жынысы. Ерлер мен әйелдердегі палиперидон фармакокинетикасының клиникалық маңызды айырмашылықтары табылған жоқ.

Препарат фармакокинетикасына шылым шегудің әсері. Адамның бауыр микросомалары пайдаланылатын *in vitro* зерттеулеріне сай, палиперидон CYP1A2 субстраты болып саналмайды, сондықтан темекі тарту палиперидон фармакокинетикасына әсер етпеуі тиіс. Осы *in vitro* деректерімен сәйкес, қауымдық фармакокинетикалық талдауда шылым шегетін және шекпейтін адамдардағы палиперидон фармакокинетикасының айырмашылықтары анықталмаған.

Фармакодинамикасы

Палиперидон пальмитаты палиперидонға дейін гидролизденеді. Соңғысы көбінесе серотонинді 5-HT_{2A}-рецепторлардың, сондай-ақ дофаминді D₂-рецепторлардың, адренергиялық α ₁- және α ₂- рецепторлардың және H₁-гистаминді рецепторлардың орталық әсер ететін белсенді антагонисі болып табылады. Палиперидон холинергиялық m-рецепторлармен және адренергиялық β ₁- және β ₂- рецепторлармен байланыспайды.

Палиперидонның (+) және (-) энантиомерлерінің фармакологиялық белсенділігі саны мен сапасы жағынан бірдей.

Шизофрения кезінде препараттың емдік тиімділігі D₂ және 5-HT_{2A} рецепторларының біріккен бөгелісімен шартталған деп жорамалданады.

Қолданылуы

- палиперидонмен немесе рисперидонмен тұрақтандырылған ересек пациенттерде шизофренияны демеуші емде.

Шизофрениясы және ішу арқылы қабылданатын палиперидонға немесе рисперидонға сезімталдығы және ауырлығы жеңілден орташа дәрежеге дейінгі психоздық симптомдары бар жекелеген ересек пациенттерде ұзақ әсер ететін инъекциялық дәрілермен ем қажет болғанда Ксеплион препараты ішу арқылы қабылданатын препараттармен алдында тұрақтандырусыз қолданылуы мүмкін.

Қолдану тәсілі және дозалары

ПРЕПАРАТТЫ ТАМЫРЛАРҒА НЕМЕСЕ ТЕРІ АСТЫНА ЕНГІЗУГЕ БОЛМАЙДЫ!

Ксеплион препаратымен емдеуді 1-ші күні 150 мг дозада және 1 аптадан кейін 100 мг (8-ші күні) бастау ұсынылады, емдік концентрациясына жылдам жету мақсатында екі инъекцияны да дельта тәрізді бұлшықетке жүргізеді («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз). Үшінші доза екінші бастамалық дозадан кейін бір айдан соң енгізіледі. Ұсынылатын ай сайынғы демеуші доза 75 мг құрайды; доза жеке жағымдылығына және/немесе тиімділігіне байланысты 25-150 мг диапазонда ұлғайтылуы немесе азайтылуы мүмкін. Семіздіктен немесе артық салмақтан зардап шегетін пациенттер үшін жоғарғы диапазондағы дозалар талап етілуі мүмкін («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз). Екінші бастамалық дозадан кейін одан кейінгі ай сайынғы демеуші дозаларды дельта тәрізді бұлшықетке немесе бөксе бұлшықетіне енгізуге болады.

Демеуші доза ай сайын ретке келтіруге болады. Осы орайда палиперидон пальмитатынан белсенді компоненттің ұзақ босап шығатынын есепке алу керек, өйткені дозаны өзгерту тиімділігі бірнеше айдан соң ғана толық көрініс береді.

Ішу арқылы қабылданатын палиперидоннан немесе ішу арқылы қабылданатын рисперидоннан ауыстыру

Ішу арқылы қабылданатын палиперидонды немесе ішу арқылы қабылданатын рисперидонды қабылдау Ксеплион препаратымен ем бастаған сәтте тоқтатылуы мүмкін. Кейбір пациенттерге препаратты біртіндеп тоқтатқан дұрыс. Ксеплион препаратымен емді осы бөлімнің басында сипатталғанға сәйкес бастаған дұрыс.

Әсер етуі ұзаққа созылатын инъекциялық рисперидоннан ауыстыру

Пациенттерді әсер етуі ұзаққа созылатын инъекциялық рисперидоннан ауыстыруда Ксеплион препаратымен емді кезекті жоспарланған инъекция сәтінен бастайды. Содан кейін Ксеплион препаратымен ем бір ай аралықпен жүргізілуі тиіс. Осы бөлімнің басында сипатталған бұлшықетішілік инъекциясының бір апталық бастамалық дозалау режимін жүргізу қажеттігі жоқ (тиісінше 1-ші және 8-ші күні), Бұрын әсер етуі ұзаққа созылатын инъекциялық рисперидонның әртүрлі дозаларында тұрақтандырылған пациенттер Ксеплион препаратын демеуші ретінде ай сайын келесі сызбаға сәйкес енгізгенде палиперидонның осыған ұқсас тепе тең концентрациясына жетуі мүмкін:

Әсер етуі ұзаққа созылатын инъекциялық рисперидонның дозалары және палиперидонның осыған ұқсас тепе тең концентрациясына жетуі үшін қажет Ксеплион препаратының тиісті дозасы

Рисполепт® Конста® соңғы дозасы	Ксеплион бастапқы дозасы
25 мг әр 2 аптада	50 мг айына 1 рет

37.5 мг әр 2 аптада	75 мг айына 1 рет
50 мг әр 2 аптада	100 мг айына 1 рет

Психозға қарсы дәрілік заттарды тоқтату тиісті препаратты медициналық қолдану бойынша нұсқаулыққа сәйкес жүргізілуі тиіс. Ксеплион препаратын тоқтатқан кезде белсенді компонентінің ұзақ босап шығатынын ескерген жөн. Экстрапирамидалық симптомдар дамуының профилактикасына дәрілер қолдануды жалғастыру қажеттілігін әлсін-әлсін бағалаған дұрыс.

Дозаны өткізіп алу

Дозаны өткізіп алудан сақтану

Ксеплион препаратының екінші бастамалық дозасын алғашқы дозадан кейін 1 аптадан соң енгізу ұсынылады. Дозаны өткізіп алмас үшін екінші дозасын пациентке 4 күн ерте немесе инъекцияның 8-ші күнінен кеш (бір апталық кезең) енгізуге болады. Сол сияқты, бастамалық режимнен кейін үшінші және одан кейінгі инъекцияларды ай сайын енгізу ұсынылады. Дозаны өткізіп алмас үшін, инъекцияны 7 күн ертерек немесе кешірек салуға болады.

Егер Ксеплион препаратының екінші инъекциясы уақытында жасалмаса (8-ші күні \pm 4 күн) алғашқы инъекция салынған күннен бастап өткен уақытқа қарай емдеуді жаңғырту ұсынылады.

Екінші бастамалық дозаны өткізіп алу (бірінші инъекция күнінен бастағанда 4 аптадан аз мерзім).

Егер алғашқы инъекция салынған күннен 4 аптадан аз уақыт өтсе, пациентке мүмкіндігінше тезірек дельта тәрізді бұлшықетке 100 мг дозада екінші инъекция енгізу керек. Ксеплион препаратының 75 мг дозадағы үшінші инъекциясын алғашқы инъекциядан кейін 5 апта өткенде дельта тәрізді немесе бөксе бұлшықетіне жасаған жөн (екінші инъекция уақытын есепке алмай). Әріқарай жекеше көтерімділігіне және/немесе тиімділігіне қарай дельта тәрізді немесе бөксе бұлшықетіне салынатын 25 мг-ден 150 мг-ге дейінгі дозадағы диапазонда инъекциялардың ай сайынғы циклы қадағалануы тиіс.

Екінші бастамалық дозаны өткізіп алу (бірінші инъекция күнінен бастағанда 4-тен 7 аптаға дейінгі мерзім).

Егер Ксеплион препаратының алғашқы инъекциясы салынған күннен 4-тен 7 аптаға дейін өтсе, емдеуді келесі сызба бойынша 100 мг дозадағы екі инъекция енгізумен жаңғыртады: алғашқы инъекцияны мүмкіндігінше тезірек дельта тәрізді бұлшықетке салады; 1 апта өткен соң дельта тәрізді бұлшықетке екінші инъекция жасайды, одан кейін жекеше көтерімділігіне және/немесе тиімділігіне қарай дельта тәрізді немесе бөксе бұлшықетіне 25 мг-ден 150 мг-ге дейінгі доза диапазонында ай сайынғы инъекциялар курсы жалғастырады.

Екінші бастамалық дозаны өткізіп алу (бірінші инъекция күнінен бастағанда 7 аптадан аса).

Егер Ксеплион препаратының алғашқы инъекциясын салған күннен 7 аптадан көп өтсе, емдеуді Ксеплион препаратымен бастамалық емдеу жағдайындағы сияқты бастайды.

Демеуші дозаны өткізіп алу (1 айдан 6 аптаға дейінгі мерзім).

Емдеу басталған соң Ксеплион препаратының инъекциясын ай сайын жасау ұсынылады. Егер соңғы инъекция салған сәттен 6 аптадан аз өтсе, алдыңғысына тең кезекті дозаны мүмкіндігінше тез енгізу керек, содан кейін препарат 1 айлық аралықпен енгізіледі.

Демеуші дозаны өткізіп алу (> 6 аптадан 6 айға дейінгі мерзім).

Егер Ксеплион препаратының соңғы инъекциясын салған сәттен 6 аптадан көп өтсе, мынадай кеңестер беріледі:

25 мг-ден 100 мг-ге дейінгі доза диапазонында тұрақтандырылған пациенттер үшін:

1) препарат инъекциясын дельта тәрізді бұлшықетке инъекцияны өткізіп алғанша пациенттің жай-күйі тұрақтандырылған дозада мүмкіндігінше жылдам жасайды;

2) келесі инъекцияны 1 апта өткен соң 8-ші күні (дәл сондай доза) басқа дельта тәрізді бұлшықетке салады;

3) әрі қарай жекеше көтерімділігіне және/немесе тиімділігіне қарай дельта тәрізді немесе бөксе бұлшықетіне жасалатын ай сайынғы инъекциялар курсы 25 мг-ден 150 мг-ге дейінгі доза диапазонында жаңғыртады.

150 мг дозада тұрақтандырылған пациенттер үшін:

1) 100 мг доза дельта тәрізді бұлшықетке мүмкіндігінше тез енгізіледі;

2) 1 апта өткен соң (8-ші күні) тағы бір 100 мг дозаны басқа дельта тәрізді бұлшықетке салады;

3) әріқарай жекеше көтерімділігіне және/немесе тиімділігіне қарай дельта тәрізді немесе бөксе бұлшықетіне жасалатын ай сайынғы инъекциялар курсы 25 мг-ден 150 мг-ге дейінгі доза диапазонында жаңғыртады.

Демеуші дозаны өткізіп алу (> 6 ай мерзім).

Егер Ксеплион препаратының соңғы инъекциясын салған сәттен 6 айдан көп өтсе, онда ем басталу үшін жоғарыда сипатталғандай, емдеуді қайтадан бастайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Ішу арқылы қабылданатын палиперидонды қолдану тәжірибесі бойынша, ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер үшін дозаны реттеу қажет емес. Ауыр дәрежедегі бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде палиперидон қолдану зерттелмегендіктен бұндай пациенттерде Ксеплион препаратын қолдануда сақ болу керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Ксеплион препаратын бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде қолдану жүйелі зерттелмеген («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз). Ауырлығы жеңіл дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде (креатинин клиренсі минутына ≥ 50 -ден < 80 мл-ге дейін) Ксеплион

препаратын қолдануды 1-ші күні 100 мг және 1 апта өткенде 75 мг дозадан бастау (екі инъекция да дельта тәрізді бұлшықетке) ұсынылады. Содан кейін дельта тәрізді немесе бөксе бұлшықетіне ай сайын 50 мг енгізеді; жекеше көтерімділігіне және/немесе тиімділігіне қарай, доза 25-150 мг диапазонда көбейтілуі немесе азайтылуы мүмкін.

Ксеплионды бүйрек функциясы орташа немесе ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерде (креатинин клиренсі < 50 мл/мин) қолдану ұсынылмайды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз)

Егде жастағы пациенттер

Препаратты егде >65 жастағы пациенттерде қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған. Негізінде, бүйрек функциясы қалыпты егде жастағы пациенттер үшін Ксеплион препаратының бүйрек функциясы қалыпты жасырақ пациенттерге арналған дозасына ұқсас дозасы ұсынылады. Дегенмен егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясы төмендеу ықтималдығы болатындығынан доза түзету қажеттігі туындауы мүмкін, және бұндай пациенттерге бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге арналған жоғарыда келтірілген ұсыныстар сай келеді.

Балалар мен жасөспірімдер

Ксеплион препаратын 18 жасқа толмаған пациенттерде қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

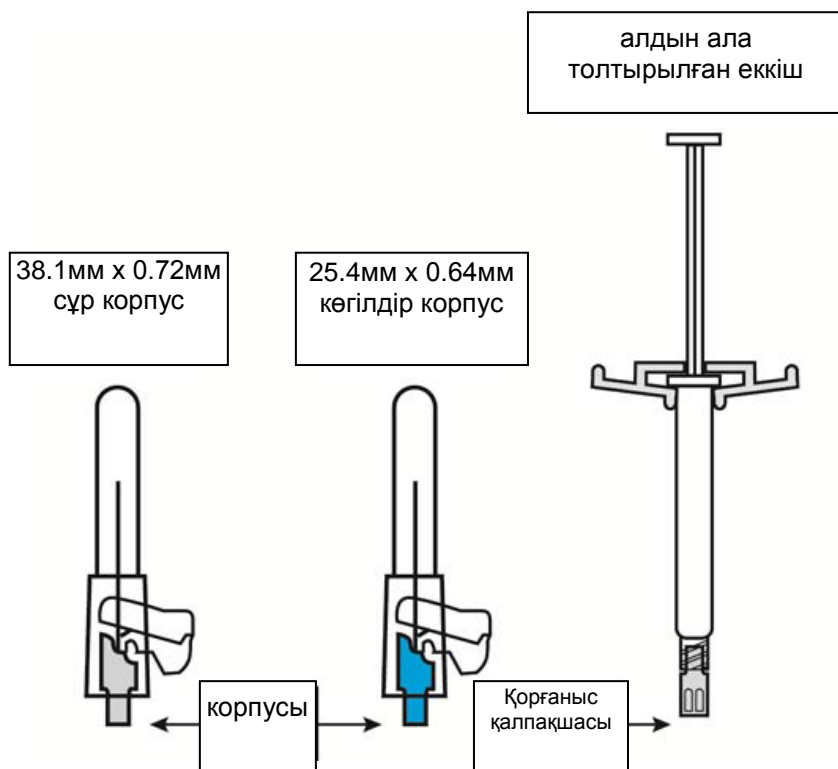
Ксеплион тек бұлшықет ішіне енгізуге арналған. Препарат бұлшықеттердің терең қабаттарына баяу енгізіледі. Инъекцияларды медициналық қызметкер ғана салуы тиіс. Бүкіл дозаны бір ретте енгізеді; дозаны бірнеше инъекциялармен енгізуге болмайды. Қан тамырына кездейсоқ түсіп кетуін болдырмау керек. Бастамалық дозалар 1-ші және 8-ші күндері емдік концентрациясына жылдам жетуі үшін дельта тәрізді бұлшықетке енгізілуі тиіс («Фармакодинамикасы» бөлімін қараңыз). Екінші бастамалық дозаны енгізгеннен кейін ай сайынғы демеуші доза дельта тәрізді бұлшықетке немесе бөксе бұлшықетіне енгізілуі мүмкін. Бөксе бұлшықетіне инъекциялаудан дельта тәрізді бұлшықетке өтуді (және керісінше) инъекция орнында ауыру туындаған жағдайда және инъекция орнында жайсыздануы бар пациенттердің көтерімділігі нашарлаған жағдайында қарастыру керек («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз). Сондай-ақ инъекциялауды оң және сол жақ арасында алмастырып отыру ұсынылады.

Дельта тәрізді бұлшықетке енгізу

Ксеплион препаратын дельта тәрізді бұлшықетке бастамалық және демеуші дозаларда енгізуге арналған инелердің ұсынылатын өлшемі пациенттің дене салмағына қарай белгіленеді. Дене салмағы ≥ 90 кг науқастар үшін жинақтағы сұр корпусты ұзын ине ұсынылады (38.1 мм x 0.72 мм). Дене салмағы < 90 кг науқастар үшін жинақтағы (25.4 мм x 0.64 мм) көгілдір корпусты қысқа ине ұсынылады. Препаратты оң және сол жақ дельта тәрізді бұлшықетке кезекпен енгізу керек.

Бөксе бұлшықетіне енгізу

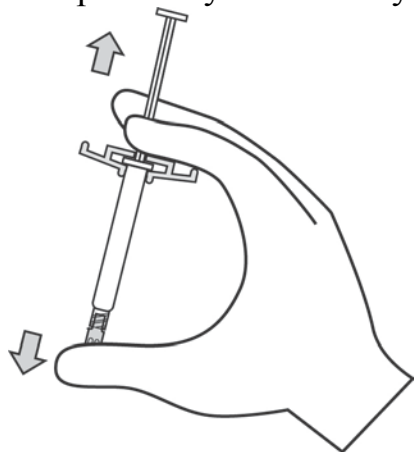
Ксеплион препаратының демеуші дозасын бөксе бұлшықетіне енгізу үшін жинақтағы сұр корпуссты ұзын ине (38.1 мм x 0.72 мм) ұсынылады. Инъекцияларды бөксеңің жоғарғы сыртқы төрттен бір бөлігіне салу керек. Препаратты оң және сол жақ бөксе бұлшықетіне кезекпен енгізген жөн.



Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Еккіш тек бір рет енгізуге арналған.

1. Біркелкі суспензия алу үшін еккішті 10 секундтай қарқынды сілкіңіз.

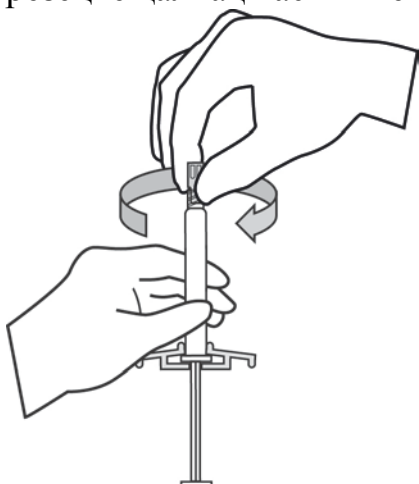


2. Сәйкес инені таңдап алыңыз.

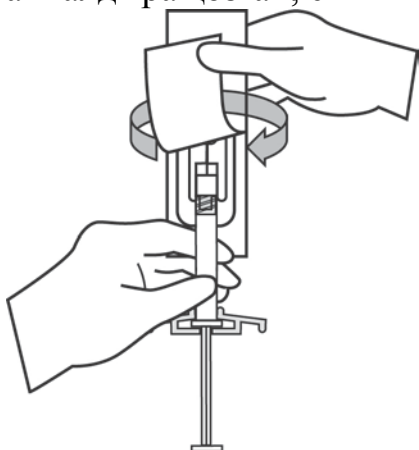
ДЕЛЬТА ТӘРІЗДІ бұлшықетке дене салмағы < 90 кг науқастарға енгізу үшін қысқа ине (**көгілдір** корпуссты), ал дене салмағы ≥ 90 кг науқастарға ұзын ине (**сұр** корпуссты) пайдаланылады.

БӨКСЕ бұлшықетіне енгізу үшін ұзын инені (**сұр** корпуссты) пайдаланады.

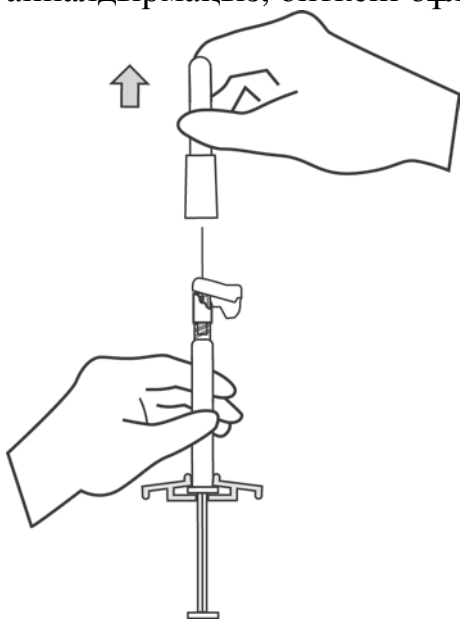
3. Еккішті тігінен ұстап тұрып, сағат тілімен ұқыпты айналдырып, оның резеңке қалпақшасын шешіңіз.



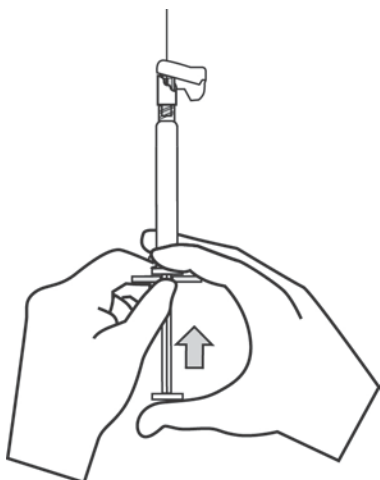
4. Қауіпсіз иненің қаптамасын жартылай ашыңыз, қаптаманың сыртынан иненің қалпақшасын ұстаңыз да және қауіпсіз инені сағат тілімен жеңіл айналдыра қозғап, еккіштің люэр қосылысына жалғаңыз.



5. Инені бойлай тартумен инеден қалпақшаны шешіңіз. Қалпақшаны айналдырмаңыз, өйткені бұл иненің еккішпен жалғануын әлсіретуі мүмкін.

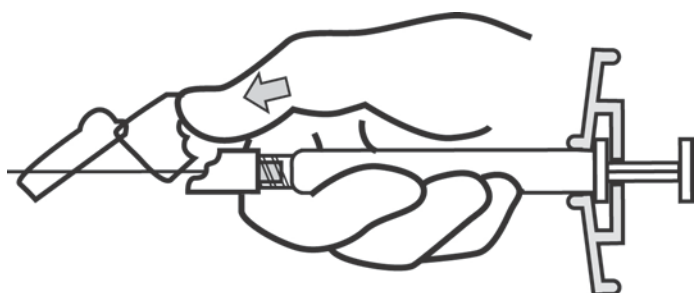


6. Еккішті инесін жоғары қарата ұстап, поршеньді сәл басумен, еккіштен ауаны шығарыңыз

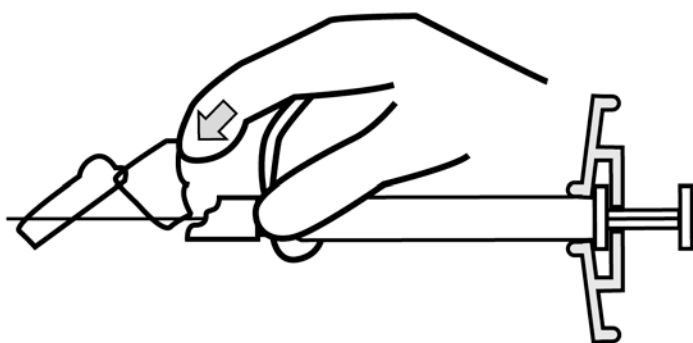


7. Еккіштің ішіндегісін түгел таңдалған (дельта тәрізді немесе бөксе) бұлшықеттердің терең қабатына баяу енгізіңіз. **Препаратты қан тамырына немесе тері астына енгізбеңіз!**

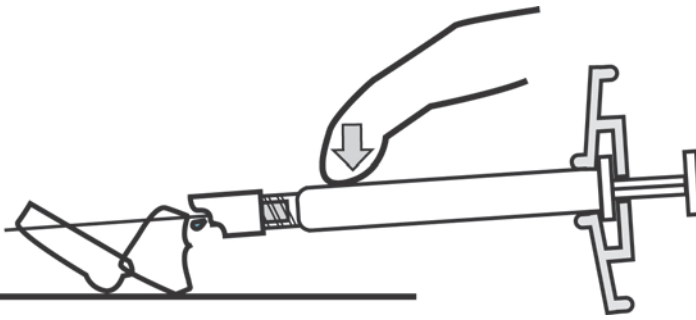
8. Инъекция аяқталғаннан кейін бас бармақпен (8a сурет) немесе сұқ саусақпен (8b сурет) немесе еккішті қатты беткейге басып (8c сурет) ине қорғанысын жұмысшы қалыпқа келтіріңіз. Ине қорғанысы сырт етіп бекітілуі тиіс. Инелі еккішті талапқа сай ережемен жойып жіберіңіз.



8a



8b



Пайдаланылмаған препарат немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық сынақтарда көбірек жиілікпен анықталатын жағымсыз әсерлері мыналар болды: ұйқысыздық, бас ауыруы, мазасыздық, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, инъекция орнының реакциялары, паркинсонизм, дене салмағының артуы, акатизия, қозу, седация /ұйқышылдық, жүрек айнуы, іш қатуы, бас айналуы, қаңқа-бұлшықет ауыруы, тахикардия, тремор, іштің ауыруы, құсу, диарея, қажу және дистония. Олардың ішінде, акатизия және седация/ ұйқышылдық дозаға тәуелді болды.

Төменде Ксеплион препаратының палиперидонмен клиникалық сынақтардан алынған жиілік санаты бойынша анықталған барлық жағымсыз әсерлері келтірілген.

Кездесу жиілігінің келесі терминдері мен санаттары қолданылады: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100 - < 1/10$ дейін), *жиі емес* ($\geq 1/1000 - < 1/100$ дейін), *сирек* ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ дейін), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$) және *жиілігі белгісіз* (қолда бар деректерден анықтау мүмкін емес) .

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- ұйқысыздық (ұйықтап кетудің бұзылыстарын және ұйқының тереңдігі мен ұзақтығының бұзылыстарын қоса)

- бас ауыруы

Жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$ дейін)

- жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, несеп шығару жолдарының инфекциялары, тұмау

- гиперпролактинемия

- ажитация, депрессия, мазасыздану

- гипергликемия, дене салмағының артуы, дене салмағының азаюы, қанда триглицеридтер жоғарылауы

- паркинсонизм (акинезияны, брадикинезияны, «тісті дөңгелек» типті сіресу, сілекей ағуы, экстрапирамидалық симптомдар, глаберальдік рефлектің ауытқуы, бұлшықет сіресуі, бұлшықеттің қарысуы, қаңқа-бұлшықет қозғалыссыздығын қоса), акатизия (гиперкинезияны, мазасыз аяқ синдромын, мазасыздануды қоса), седация/ ұйқышылдық, дистония, бас айналуы, қозғалыс бұзылыстары, тремор

- брадикардия, тахикардия
- артериялық қысым артуы
- жөтел, мұрын бітелуі
- іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, құсу, жүрек айнуы, іш кату, диарея, диспепсия, тіс ауыру
- трансаминазалар жоғарылауы
- бөртпе
- қаңқа-бұлшықет ауыруы, арқаның ауыруы
- қызба, астениялық бұзылыстар, шаршағыштық, енгізу орнындағы реакциялар (ауыру, қышыну, инъекция орнының тығыздануы)

Жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін)

- пневмония, бронхит, төменгі тыныс жолдарының инфекциялары, синусит, цистит, құлақ инфекциялары, көз инфекциялары, тонзиллит, целлюлит, акродерматит, тері астының іріңдігі
- қандағы лейкоциттер деңгейінің төмендеуі, анемия, гематокрит төмендеуі, эозинофилдер санының артуы
- аса жоғары сезімталдық
- қант диабеті, гиперинсулинемия, тәбет артуы, анорексия, тәбет төмендеуі, қанда холестерин жоғарылауы
- ұйқы бұзылуы, маниялар, сананың шатасуы, жыныстық құмарлық азаюы, күйгелектік, түнгі қорқыныштар
- кешеуілдеген дискинезия, құрысулар (оның ішінде эпилепсиялық құрысулар), естен тану, психомоторлық аса жоғары белсенділік, постуральді бас айналуы, зейін қоюдың бұзылуы, дизартрия, дәм сезу бұзылуы, гипестезия, парестезия
- көрудің анық болмауы, конъюнктивит, көздің құрғауы
- вертиго, құлақтағы шуыл, құлақ ауыруы
- жүрекше фибрилляциясы, атриовентрикулярлық блокада, электрокардиограммадағы QT аралығының артуы, постуральді ортостатикалық тахикардия синдромы, электрокардиограммадағы бұзылулар, жүрек қағысының жиілеуі
- гипотензия, ортостатикалық гипотензия
- диспноэ, өкпедегі қан іркілісі, обструкциялық синдром, фаринголарингеальді ауыру, мұрыннан қан кету
- асқазан аумағындағы жайсыздық, гастроэнтерит, ауыз құрғауы, метеоризм
- қанда гамма-глутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылауы, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы
- есекжем, қышыну, алопеция, экзема, терінің құрғауы, эритема, акне
- бұлшықет түйілуі, буын қарысулары, мойын ауыруы, артралгия
- несеп ұстай алмау, поллакиурия, дизурия
- эректильді дисфункция, эякуляция бұзылуы, аменорея, етеккір іркілісі, етеккір бұзылуы (жүйесіз етеккір, олигоменореяны қоса), гинекомастия, галакторея, сексуалдық дисфункция, қынаптан бөлінділер

- бет ісінуі, ісіну (оның ішінде жайылған ісіну, шеткері ісіну, жұмсақ ісіну), жүрістің бұзылуы, кеуденің ауыруы, кеудедегі жайсыздық, жалпы дімкәстік, тығыздану

- әлсіздік

Сирек ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ дейін)

- онихомикоз

- агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения

- анафилаксиялық реакциялар

- антидиурездік гормонның адекватты емес секрециясы, судан уыттану, диабеттік кетоацидоз, гипогликемия, полидипсия

- аффективті тегістелу, аноргазмия

- қатерлі нейролептикалық синдром, церебральді ишемия, тітіркендіргішке жауап болмауы, естен тану, сананың бәсеңдеген деңгейі, диабеттік кома, тепе-теңдік бұзылуы, қимыл үйлесімділігінің бұзылысы, бас шайқау

- глаукома, көз алмасы қозғалысының бұзылуы, көз алмасының айнала қозғалуы, жарыққа қарай алмау, жас ағуының көбеюі, көз гиперемиясы

- синустық аритмия

- өкпе артериясының эмболиясы, көктамырлар тромбозы, ишемия, гиперемия

- ұйқыдағы апноэ синдромы, гипервентиляция, аспирациялық пневмония, тыныс жолдарының бітелуі, дисфония

- панкреатит, ішек бітелуі, илеус, тілдің ісінуі, нәжіс ұстай алмау, фекалома, жұтына алмау, хейлит

- сарғаю

- ангионевротикалық ісіну, дәрілік бөртпе, гиперкератоз, терінің түссізденуі, себореялық дерматит, қайызғақ

- рабдомиолиз, қандағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, дене мүсінінің бұзылуы, буындар домбығуы, бұлшықет әлсіздігі

- несеп іркілісі

- жаңа туған нәрестелердегі дәрілік затты тоқтату синдромы («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз)

- приапизм, кеуденің ауыруы, кеудедегі жайсыздық, сүт бездерінің өрескелденуі, кеуденің ұлғаюы, емшек ұшынан бөліністер болуы

- гипотермия, дене температурасының төмендеуі, қалтырау, дене температурасының жоғарылауы, шөлдеу, дәрілік затты тоқтату синдромы,

- инъекция енгізген орындағы абсцесс, инъекция енгізген орындағы целлюлит, инъекция енгізген жердегі киста, инъекция енгізген жердегі гематома

Жиілігі белгісіз

- глюкозурия

Рисперидон қолданғанда бақыланған жағымсыз реакциялар

Палиперидон рисперидонның белсенді метаболиті болып табылады, сондықтан бұл заттардың қолайсыз реакцияларының бейіні (ішу арқылы қолданылатын және сондай-ақ инъекциялық түрін қоса) екі затқа да қатысты. Жоғарыда көрсетілген жағымсыз реакцияларға қосымша,

рисперидон қолданғанда анықталған келесі жағымсыз реакциялар Ксеплион препаратын қолданғанда күтілуі мүмкін.

Жүйке жүйесі бұзылыстары: цереброваскулярлық бұзылулар

Көз тарапынан бұзылулар: босаң нұрлы қабық синдромы (интраоперациялық)

Респираторлық, торакальдік және медиастинальдік бұзылулар: сырылдар

Жалпы бұзылулар және инъекция орнының жай-күйі (рисперидонның инъекцияға арналған түрлерін қолданғанда бақыланған): инъекция орнындағы некроз, инъекция орнындағы ойық жара

Жеке-дара жағымсыз реакциялар сипаттамалары

Анафилаксиялық реакциялар

Маркетингтен кейінгі қолдану барысында бұрын белгілі болған ішу арқылы қолданылатын рисперидонның немесе палиперидонның жақсы жағымдылығы бар пациенттерде Ксеплион препаратының инъекциясынан кейінгі анафилактикалық реакциялардың сирек жағдайлары анықталды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз)

Енгізу орнындағы реакциялар

Инъекция орнындағы көбірек жиілікпен хабарланған жағымсыз реакция ауырсыну болды. Бұл реакциялардың көпшілігінің ауырлығы жеңілден орташа ауырлықтағыға дейінгі дәрежеде болды. Көзбен көретін ұқсас шкала негізіндегі бағалаудың 2 және 3 фазасының барлық зерттеулерінде инъекция орнындағы ауырулардың жиілігі мен қарқындылығы уақыт өте келе азаю үрдісінде болды. Дельта тәрізді бұлшықетке инъекциялар дәл сондай бөксеге жасалған инъекцияға қарағанда ауырсынулы болды делінген. Көп жағдайларда инъекция енгізген орындағы басқа реакциялар қарқындылығы жағынан әлсіз болды және олар мыналар болды: тығыздану (жиі), қышыну (жиі емес) және түйіндер (сирек).

Экстрапирамидалық бұзылулар

Экстрапирамидалық бұзылулардың біріктірілген талдауына қолданылуы дұрыс делінген келесі терминдер енгізілді: паркинсонизм (сілекейдің аса көп бөлінуі, тірек қимыл аппаратының сіресуі, паркинсонизм, сілекей ағуы, «тісті дөңгелектер» типті сіресуі, брадикинезия, гипокинезия, маска тәрізді бет, бұлшықет ширығуы, акинезия, желке бұлшықеттерінің сіресуі, бұлшықеттерінің сіресуі, паркинсондық жүріс, және глабеллярлық рефлекс бұзылуы, паркинсондық қол треморы кіреді), акатизия (акатизия, мазасыздық, гиперкинезия, және мазасыз аяқтар синдромы жатады), дискинезия (дискинезия, бұлшықет тартуы, хореоатетоз, атетоз, және миоклонус), дистония (дистония, гипертония, қисық мойын, бұлшықеттердің еріксіз тартылуы, бұлшықеттердің контрактурасы, блефароспазм, көз алмасының айнала қозғалуы, тіл салдануы, беттің түйілуі, ларингоспазм, миотония, опистотонус, ауыз-жұтқыншақ түйілуі, кеуденің бұлшықеттердің көп тартылған жағына қарай қисаюы, тілдің түйілуі, тризмді қоса) және тремор. Бұған симптомдардың кеңірек ауқымы

кіргенін ескеру керек, олардың шығу тегі экстрапирамидалық болуы міндетті емес.

Дене салмағының артуы

Бастапқы 150 мг доза қолданылған 13 апталық зерттеулердегі дене салмағы артуы анықталған $\geq 7\%$ пациенттердің арақатынасы қабылданатын дозаға тәуелділікті плацебо тобында 5% жағдайлар жиілігімен Ксеплион препаратын 25 мг, 100 мг және 150 мг дозаларда қабылдаған топтардағы тиісінше 6%, 8% және 13% деңгейлерімен салыстырғанда көрсетті.

Ксеплион препаратымен ем қабылдаған 12% пациенттерде қайталанулардың профилактикасын 33 апталық ашық кезеңі уақытында ұзақ мерзімді зерттеуді ауыстыру/демеу берілген критерийге сәйкес келді (салмақ артуы $\geq 7\%$ салыстырмалы жасырын фазадан ақырғы нүктеге дейін); орташа (SD), ашық бастапқы нүктеден салмақ өзгерісі + 0.7 (4.79) кг құрады.

Гиперпролактинемия

Клиникалық зерттеулерде Ксеплион препаратын қабылдайтын екі жыныстың да пациенттерінде қан сарысуындағы пролактиннің орташа артуы бақыланды. Проллактин концентрациясы жоғарылауын көрсетуі мүмкін жағымсыз құбылыстар (атап айтқанда, аменорея, галакторея, гинекомастия) жалпы алғанда пациенттердің $< 1\%$ анықталды.

Клас - спецификалық әсерлері

Нейролептиктермен ем аясында QT аралығының ұзаруы, қарыншалық аритмиялар (қарынша фибрилляциясы, қарыншалық тахикардия), кенеттен болатын түсініксіз өлім жағдайы, жүрек тоқтауы және екі бағытты қарыншалық тахикардия дамуы мүмкін. Бұдан басқа, нейролептиктер пайдаланғанда көктамыр тромбоэмболиясының, оның ішінде өкпе артериясының тромбоэмболиясы және терең көктамырлар тромбозы даму жағдайлары сипатталған (аталған жағымсыз құбылыстардың жиілігі белгісіз).

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- палиперидонға, рисперидонға немесе препараттың кез келген компонентіне аса жоғары сезімталдық

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Ксеплион QT аралығын ұзартуы мүмкін, сондықтан оны QT аралығын ұзартатын өзге дәрілік заттармен, мысалы IA класты аритмияға қарсы дәрілік заттармен (мысалы, хинидин, дизопирамид) және III класты аритмияға қарсы дәрілік заттармен (мысалы, амиодарон, соталол), кейбір антигистаминдік дәрілік заттармен, кейбір психозға қарсы дәрілік заттармен және кейбір безгекке қарсы дәрілермен (мысалы, мефлохин) абайлап үйлестіру керек. Бұл тізім бағдарлы болып табылады және толық емес.

Ксеплион препаратының басқа препараттарға әсер ету қабілеті

Палиперидонның Р450 цитохромы жүйесінің изоферменттерімен метаболизденетін дәрілік заттармен клиникалық елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі болжанбайды.

Палиперидонның ОЖЖ-не тікелей әсер ететінін ескеріп («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз, Ксеплионды орталықтық әсері бар өзге дәрілік заттармен, мысалы анксиолитиктермен, психозға қарсы дәрілердің көпшілігімен, ұйықтататын дәрілермен, апиындармен және т.б., немесе алкогольмен біріктіріп қолданғанда сақ болу керек.

Ксеплион леводопаның және дофамин рецепторы агонистерінің әсерін әлсіретуі мүмкін. Егер бұндай үйлесім қажет деп танылса, әсіресе Паркинсон ауруының ақырғы сатысында әр дәрілік заттың ең аз тиімді дозасынан бастау керек.

Ксеплион препаратының ортостатикалық гипотензия туғызу қабілетіне орай («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз), Ксеплион препаратын осындай қабілетке ие басқа препараттармен, мысалы басқа нейролептиктермен, үшциклды антидепрессанттармен бірге қолданғанда осы әсердің аддитивті күшеюі байқалуы мүмкін.

Палиперидонды құрысу шегін төмендететін басқа да дәрілік препараттармен (мысалы, фенотиазиндер немесе бутирофенондар, үшциклдық антидепрессанттар немесе серотонинді кері қармаудың іріктелген тежегіштері, трамадол, мефлохин және басқаларымен) үйлестіргенде сақ болу керек.

Ішу арқылы қабылданатын шығарылуы ұзаққа созылатын палиперидонды күніне 1 рет 12 мг дозада және шығарылуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроекс таблеткаларын күніне бір рет 500 мг-ден 2000 мг дейінгі дозада бір мезгілде қабылдау тепе теңдік жағдайында вальпроат фармакокинетикасына әсер етпейді.

Ксеплион препараты мен литий арасындағы дәрілік өзара әрекеттесулер зерттеулері жүргізілмеген, дегенмен литий мен палиперидон арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер болу ықтималдығы аз.

Басқа препараттардың Ксеплион препараты белсенділігіне әсер ету қабілеті

In vitro зерттеулері палиперидон метаболізіміне CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттерінің елеусіз қатысу ықтималдығын көрсетеді, бұл арада *in vitro* немесе *in vivo* зерттеулері бұл ферменттердің палиперидон метаболізіміне елеулі қатысуының белгілерін анықтамады. Ішке қабылдауға арналған палиперидонды белсенді CYP2D6 тежегіші бар пароксетинмен бірге қабылдау палиперидон фармакокинетикасына клиникалық елеулі әсерін көрсетпеді.

Ішу арқылы қабылданатын шығарылуы ұзаққа созылатын палиперидонды күніне бір рет карбамазепинмен 200 мг дозада күніне 2 рет қабылдау палиперидонның C_{max} және AUC орташа тепе тең мәндерінің шамамен 37%-ға төмендеуіне әкелді. Бұл төмендеу елеулі дәрежеде палиперидонның бүйрек клиренсін 35%-ға ұлғайтуына байланысты, бұл карбамазепинмен бүйрек Р-гликопротеинінің белсенуі есебінен болуы

ықтимал. Бүйрек арқылы өзгермеген түрде шығарылатын препарат көлемінің аздаған азаюы карбамазепин тек СҮР изоферменті арқылы метаболизмге немесе палиперидон биожетімділігіне әлсіз әсер етеді деп болжауға мүмкіндік береді. Палиперидонның плазмалық концентрациясының көп төмендеуі карбамазепиннің жоғарырақ дозаларын қабылдағанда бақылануы мүмкін. Карбамазепин қолдануды бастағанда Ксеплион препараты дозасын қайта қарау және қажет болғанда ұлғайту керек. Керісінше, карбамазепинді тоқтатқанда Ксеплион препараты дозасын қайта қарау және қажет болғанда азайту керек.

Ішу арқылы қабылданатын шығарылуы ұзаққа созылатын палиперидонды күніне 1 рет 12 мг дозада және шығарылуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроекстің 500 мг 2 таблеткадан күніне 1 рет бір мезгілге тағайындағанда палиперидонның C_{max} және AUC мәнін 50%-ға ұлғайғаны байқалды, бұл ішу арқылы қабылданғанда препарат сіңуі артуы нәтижесінде болуы ықтимал. Жалпы клиренсіне елеулі әсері бақыланбағандықтан, шығарылуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроекстің таблеткалары мен Ксеплион препараты арасында клиникалық елеулі өзара әрекеттесулер күтілмейді. Ксеплион препаратымен бұл өзара әрекеттесулерді зерттеу жүргізілмеген.

Ксеплион препаратын ризперидонмен немесе ішу арқылы қабылданатын палиперидонмен бірге қолдану

Палиперидон ризперидонның негізгі белсенді метаболиті болғандықтан Ксеплион препаратын ризперидонмен немесе ішу арқылы қабылданатын палиперидонмен ұзақ уақыт бойы бірге қолданғанда сақ болу керек. Ксеплион препаратын басқа нейролептиктермен бірге қолдану туралы деректер шектеулі.

Айрықша нұсқаулар

Жедел қозу жағдайындағы немесе ауыр психоздық жай-күйдегі жүрген пациенттерде қолданылуы

Ксеплион препаратын симптомдарын дереу бақылау талап етілетін жедел қозу жағдайындағы немесе ауыр психоздық жай-күйдегі жүрген пациенттерді емдеу үшін қолданылмауы тиіс.

QT аралығы

Палиперидонды белгілі жүрек-қантамыр аурулары немесе отбасылық сыртартқысында QT аралығының ұзаруы бар және немесе QT аралығын болжамды ұзартатын басқа дәрілік заттармен бірге емде тағайындағанда сақтық таныту керек.

Қатерлі нейролептикалық синдром

Нейролептиктер, соның ішінде палиперидон қолданылғанда гипертермиямен, бұлшықет сіресуімен, вегетативтік жүйке жүйесінің орнықсыздығымен, сананың бұзылуымен және қан сарысуында креатинфосфокиназа концентрациясының жоғарылауымен сипатталатын қатерлі нейролептикалық синдромның (ҚНС) дамуы тіркелген. Бұдан басқа, миоглобинурия (рабдомиолиз) және жедел бүйрек жеткіліксіздігі

байқалуы мүмкін. ҚНС болжануына мүмкіндік беретін симптомдар пайда болғанда, палиперидонды қоса, нейролептиктердің бәрі тоқтатылады.

Кешеуілді дискинезия

Дофамин рецепторлары антагонистерінің қасиеттерін иеленетін препараттар қолдану ең алдымен тілдің және/немесе бет бұлшықеттерінің ырғақты, еріктен тыс қимылдарымен сипатталатын кешеуілді дискинезияның дамуымен қатар жүреді. Кешеуілдеген дискинезия симптомдары пайда болғанда, палиперидонды қоса, барлық нейролептиктерді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения және агранулоцитоз психозға қарсы дәрілер қолданғанда, соның ішінде Ксеплион препаратын қолданған кезде білінді. Агранулоцитоз постмаркетингтік бақылаулар кезінде өте сирек (<1/10 000 пациенттер) білінді. Сыртартқысында лейкоциттер санының клиникалық мәнді азаюы немесе препаратқа тәуелді лейкопения/нейтропениясы бар пациенттерге емнің алғашқы айлары кезінде толық қан талдауын жасау ұсынылады, Ксеплион препаратымен емдеуді тоқтату басқа да болжамды себептер болмаса, лейкоциттер санының алғашқы клиникалық елеулі азаюы тұсында қарастырылуы тиіс. Клиникалық мәнді нейтропениясы бар пациенттерге температураның көтерілуі немесе инфекция симптомдарының пайда болуы тұрғысынан тексеріліп тұру, әрі мұндай симптомдар пайда болғанда емделуді дереу бастау ұсынылады.

Нейтропенияның ауыр түрі бар пациенттерге (нейтрофильдердің абсолютті саны 1×10^9 /л-ден аз) Ксеплион препаратын қолдану лейкоциттер саны қалпына түскенше тоқтатылуы тиіс.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Маркетингтен кейінгі қолдану тәжірибесінде ішу арқылы қабылданатын рисперидонның немесе ішу арқылы қабылданатын палиперидонның белгілі жағымдылығы бар пациенттердегі анафилаксиялық реакциялардың сирек жағдайлары туралы хабарланған («Қолдану тәсілі және дозалары» және «Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз). Аса жоғары сезімталдық реакциялары туындағанда Ксеплион препаратын қолдануды тоқтату керек; клиникалық қажеттілікке сәйкес жалпы демеуші емді бастау керек және пациенттің жай-күйін аса жоғары сезімталдықтың белгілері мен симптомдары жойылғанша бақылау керек («Қолдануға болмайтын жағдайлар» «Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Гипергликемия және қант диабеті

Палиперидонмен емдегенде гипергликемия, қант диабеті және бұрыннан бар қант диабетінің өршуі байқалды. Кейбір жағдайларда бейімділік факторы болуы мүмкін дене салмағының бұрынғы артуы туралы хабарланған. Кетоацидозбен өзара байланысы туралы өте сирек мәлімдемелер және диабеттік комамен өзара байланысы туралы өте сирек мәлімдемелер анықталған. Психозға қарсы дәрілерді қолдану бойынша нұсқауларға сәйкес клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады. Атипиялық психозға қарсы кез келген дәрілермен, оның ішінде Ксеплион

препаратымен ем қабылдайтын пациенттер гипергликемия симптомдары (полидипсия, полиурия, полифагия және әлсіздік сияқты) болуына бақылануы тиіс және қант диабеті бар пациенттер ұдайы глюкоза бақылауы көрсеткішінің нашарлауына қадағалануы тиіс.

Дене салмағының артуы

Ксеплион препаратымен емдегенде дене салмағының едәуір артуы байқалды. Пациенттердің дене салмағына бақылау жасау қажет.

Гиперпролактинемия

Тін өсірінділерін зерттеулер адам сүт безінің ісігіндегі жасуша өсуі пролактинмен стимуляциялануы мүмкіндігін көрсетті. Клиникалық және эпидемиологиялық зерттеулерде психозға қарсы препараттарды қабылдаумен анық байланысы белгілі болмаса да тиісінше сыртартқысы бар пациенттерде қолданғанда сақ болу ұсынылады. Палиперидонды пролактинге тәуелді ісігі бар пациенттерде сақтықпен пайдалану керек.

Ортостатикалық гипотензия

Альфа-адреноблокатор белсенділігін иеленетін палиперидон кейбір науқастарда ортостатикалық гипотензия туғызуы мүмкін. Ұзақ уақыт босап шығатын таблеткалар түріндегі (3, 6, 9 және 12 мг) ішу арқылы қабылданатын палиперидонның бекітілген дозасы қолданылған үш плацебо бақыланатын 6 апталық зерттеулердің біріктірілген деректері негізінде плацебо қабылдаған 0.8% пациенттермен салыстырғанда палиперидон қабылдаған 2.5% пациенттерде ортостатикалық гипотензия анықталды. Ксеплион препаратын жүрек-қан тамыр аурулары (мысалы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі немесе ишемиясы, жүрек өткізгіштігінің бұзылуы), ми қан айналымының бұзылулары немесе артериялық қысымды түсіріп жіберетін жай-күйлері (мысалы, сусыздану, айналымдағы қан көлемінің азаюы) бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Құрысулар

Басқа нейролептиктер сияқты, Ксеплион сыртартқысында құрысулары немесе құрысу шегі төмендеп кететін басқа ахуалдары бар науқастарда сақтықпен қолданылу керек.

Бүйрек функциясы бұзылуы

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қан плазмасындағы палиперидон концентрациясы артады, осыған байланысты бүйрек функциясының әлсіз бұзылуы бар пациенттерде доза түзету ұсынылады. Ксеплион препаратын орташа немесе ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (креатинин клиренсі <50 мл/мин) қолдану ұсынылмайды («Қолдану тәсілі және дозалары» және «Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылуы

Палиперидонды бауыр функциясының ауыр бұзылуы (Чайлд-Пью бойынша С класы) бар пациенттерде қолдану туралы деректер жоқ. Бұндай пациенттерде палиперидон қолданғанда сақ болу керек.

Деменциясы бар егде пациенттер

Ксеплион препаратын деменциясы бар егде жастағы пациенттерге қолдану зерттелмеген. Ксеплион препаратын инсульт қаупінің факторы, деменциясы бар егде жастағы пациенттерде сақтықпен пайдалану керек. Төменде келтірілген рисперидон қолдану тәжірибесі палиперидон үшін де жарамды.

Бақыланатын 17 клиникалық сынақтардың мета талдауларында атипиялық психозға қарсы дәрілермен, оның ішінде рисперидонмен, арипипразолмен оланзапинмен және кветиапинмен ем қабылдаған деменциясы бар егде жастағы пациенттерде плацебомен салыстырғанда өлім қаупінің жоғарылығы анықталды. Рисперидон қабылдаған пациенттер арасында өлім жағдайы плацебоды 3.1%-бен салыстырғанда 4%-ды құраған.

Кейбір атипиялық психозға қарсы препараттармен, оның ішінде рисперидонмен, арипипразолмен және оланзапинмен рандомизацияланған плацебо-бақыланатын клиникалық сынақтарда деменциясы бар пациенттер тобында цереброваскулярлық жағымсыз реакциялардың шамамен 3 есе жоғарырақ қаупі анықталды. Бұл жоғары қауіптің механизмі белгісіз.

Паркинсон ауруы және Леви денешіктерімен деменция

Дәрігер Паркинсон ауруы немесе Леви денешіктерімен деменциясы бар науқастарда, Ксеплионды қоса, нейролептиктер қолданудың қаупі мен пайдасын салыстыруы тиіс, өйткені науқастардың осы екі санатында да қатерлі нейролептикалық синдромның (КНС) жоғары даму қаупі және нейролептиктерге жоғары сезімталдық қаупі болуы мүмкін. Жоғары сезімталдық көріністері сананың шатасуын, ауырсыну сезімталдығының мұқалуын, құлап қалу жиі болатын қалып орнықсыздығын, сондай-ақ экстрапирамидалық симптомдарды қамтиды.

Приапизм

Альфа-адреноблокаторлық қасиеті бар психозға қарсы препараттардың (оның ішінде рисперидон) приапизм туындатуға қабілеті туралы деректер бар. Маркетингтен кейінгі бақылаулар уақытында сондай-ақ приапизм рисперидонның белсенді метаболиті болып табылатын ішу арқылы қабылданатын палиперидон қолданғанда да анықталды. Пациенттер егер 3-4 сағат ішінде приапизм жойылмаған жағдайда, шұғыл медициналық көмек алу қажеттігі туралы ескертілуі тиіс.

Дене температурасын реттеу

Нейролептиктер қолданумен организмнің дене температурасын түсіру қабілетінің нашарлауын байланыстырады. Ксеплион препаратын дене температурасын көтеретін әсерлерге, мысалы, күшті дене жүктемесіне, қоршаған ортаның жоғары температурасына, антихолинергиялық белсенділігі бар препараттармен бірге қолдануға, сондай-ақ сусыздануға ұшырауы ықтимал пациенттерге тағайындағанда сақтық таныту ұсынылады.

Көктамырлық тромбоз

Психозға қарсы препараттарды қолданғанда көктамырлық тромбоз жағдайлары анықталған. Өйткені психозға қарсы препараттар қабылдаған пациенттерде көктамырлық тромбоз даму қаупі болады, барлық

болжамды қауіп факторлары Ксеплион препаратымен емге дейін және ем уақытында анықталуы тиіс және алдын алатын шаралар жасалуы тиіс.

Құсуға қарсы әсері

Палиперидонмен клиникаға дейінгі зерттеулерде құсуға қарсы әсері анықталған. Пациентте бұл әсердің пайда болуы белгілі бір дәрілік заттардың артық дозалануының белгілері мен симптомдарын немесе ішек бітелуі, Рейе синдромы немесе ми ісігі сияқты жай-күйлерді бүркемелеуі мүмкін

Енгізу

Бұлшықет ішіне енгізгенде препараттың қан тамырына кездейсоқ түсіп кетуін болдырмау үшін сақтық таныту керек.

Интраоперациялық босаң нұрлы қабық синдромы

Интраоперациялық босаң нұрлы қабық синдромы (IFIS) Ксеплион сияқты альфа1а-адренорецепторлар агонистерінің әсері бар дәрілік заттар қабылдаған пациенттерде катарактаны алып тастау бойынша хирургиялық операциялар кезінде анықталған («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

IFIS операция кезінде және одан кейін көз тарапынан асқынулар қаупін ұлғайтуы мүмкін. Альфа-1а-адренорецепторлар антагонистері әсері бар дәрілік препараттарды ағымда және алдында пайдалану туралы ақпарат операция басталғанға дейін офтальмохирургке берілуі тиіс. Катарактаны алып тастау бойынша операция алдында альфа1-бөгегіш емді тоқтатудың потенциалды артықшылығы анықталмаған және оларды нейролептиктермен емді тоқтату қаупін ескере отырып, бағалау керек.

Жүктілік және лактация

Жүктілік кезінде палиперидон қолдану туралы адекватты деректер жоқ. Жануарлардағы зерттеулер палиперидон пальмитатты бұлшықет ішіне енгізгенде және палиперидон ішу арқылы қабылдағанда тератогендік әсері анықталмады, бірақ бұл арада ұрпақ өрбітуге уыттылығының басқа түрлері анықталды. Жүктіліктің үшінші триместрінде палиперидон әсерін алған жаңа туған нәрестелер экстрапирамидалық симптомдар және/немесе тоқтату синдромын қоса, босанғаннан кейін ауырлық дәрежесі және ұзақтығы бойынша ауытқуы мүмкін қолайсыз реакциялар пайда болу қаупіне ұшырайды. Ажитация, гипертония, гипотония, тремор, ұйқышылдық, респираторлық дистресс синдромы немесе қоректендіру бұзылуы сияқты симптомдар анықталды. Осыған байланысты, жаңа туған нәрестелерді мұқият бақылау керек. Ксеплион препараты жүктілік уақытында қолданылмауы тиіс, оны тек аса қажет жағдайда ғана қолдануға рұқсат етіледі.

Бала емізетін әйелдерде палиперидонды емдік дозада қолданғанда ол ана сүтінде еметін балаға әсер ету ықтималдығы бар мөлшерде анықталды. Ксеплион бала емізу кезінде қолданылмауы тиіс.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Палиперидонның жүйке жүйесіне және көру қабілетіне тыныштандыратын әсері, ұйқышылдық, естен тану, анық көрмеу сияқты болжамды әсері

болуы себепті көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне елеусіз немесе орташа әсер етуі мүмкін («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Осыған байланысты, пациенттерге оларда Ксеплион препаратына жеке сезімталдығы анықталғанша көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқарудан бас тарту ұсынылады.

Артық дозалануы

Симптомдары: жалпы, күтілетін белгілері мен симптомдары, палиперидонның белгілі фармакологиялық әсері күшейгенде бақыланатын, мысалы ұйқышылдық және седация, тахикардия және гипотензия, QT аралығының ұзаруы, экстрапирамидалық симптомдарға сәйкес келеді. Ішу арқылы қабылданатын палиперидонмен артық дозалану аясында пациенттерде «пируэт» типті қарыншалық тахикардия және қарыншалық фибрилляция анықталды. Жедел артық дозалану жағдайында пациенттердің бірнеше препараттар алуы мүмкін екенін есепке алу керек.

Емі: науқастардың емдеу және қалпына келтіру қажеттілігін бағалаған кезде белсенді заттың ұзақ босап шығуын және палиперидонның жартылай шығарылуының ұзақ кезеңін есепке алған жөн. Палиперидонның арнайы антидоты жоқ. Жалпы демеуші шаралар атқару, тыныс жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз ету және сақтау, өкпені жеткілікті желдету және қанды оттегімен қанықтыру керек. Болжамды аритмияны анықтау үшін тұрақты ЭКГ мониторингін қоса, жүрек-қантамыр жүйесі функциясын бақылауды дереу бастаған дұрыс. Артериялық қысым төмендеген және айналымдық коллапс жағдайында көктамыршілік ерітінді және/немесе симпатомиметикалық дәрілер қолдану сияқты тиісті шаралар қабылдау керек. Ауыр экстрапирамидалық симптомдар дамығанда антихолинергиялық препараттар қолданылады. Науқас ахуалын қалпына келгенше мұқият бақылауға алу керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

0.75, 1.0, 1.5 мл препараттан циклолефин сополимерінен жасалған еккішке кұйылады.

Препарат жиынтығына бұлшықетішілік (дельта тәрізді және бөксе бұлшықетіне) инъекцияларға арналған 2 ине кіреді. Полиэтилен үлбірмен жабылған пластик тұғырдағы 2 инесі бар және препаратпен алдын ала толтырылған еккіш медициналық қолдануы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

Өндіруші

Өндірісі, қаптамасы және шығарылуын бақылау:
Янссен Фармацевтика Н.В., Бирс, Бельгия

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы:

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және аумағында дәрілік заттың қауіпсіздігіне тіркеуден кейінгі бақылауға жауапты ұйымның мекенжайы

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны
Тел.: +7 (727) 356 88 11; e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com