

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «02» июня 2017 г.
№ N008603; N008595; N008596

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Ксеплион**

Торговое название

Ксеплион

Международное непатентованное название

Палиперидон

Лекарственная форма

Суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия
75 мг/0.75 мл, 100 мг/1 мл, 150 мг/1.5 мл

Состав

1 мл суспензии содержит

активное вещество - палиперидона пальмитата 156.0 мг

(эквивалентно палиперидону 100.0 мг),

вспомогательные вещества: полисорбат 20, макрогол 4000
(полиэтиленгликоль 4000), кислоты лимонной моногидрат, натрия
гидрофосфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия
гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Белая или почти белая суспензия, свободная от посторонних включений

Фармакотерапевтическая группа

Психотропные препараты. Нейролептики (Антипсихотики). Нейролептики
другие. Палиперидон.

Код АТХ N05AX13

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

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-ый день и сохраняется, по меньшей мере, 4 месяца. 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-ый день и 100 мг на 8-ой день), чем введение в ягодичную мышцу. После многократных инъекций разница в воздействии менее очевидна. Среднее отношение максимальной и равновесной концентраций палиперидона после введения 4-х 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%. 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, гидроксилирование, 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 с высвобождением активного компонента в дозах между 6 и 12 мг. Используемая схема нагрузки палиперидона обеспечивает поддержание концентрации в этом диапазоне даже в конце междозового интервала (8-ой и 36-ой 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 двух препаратов, следует проявлять осторожность при прямом сравнении их фармакокинетики.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени. Палиперидон не подвергается существенному метаболизму в печени. Хотя применение препарата Ксеплион у больных с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не изучалось, при таких нарушениях функции печени коррекция дозы не требуется. В исследовании применение палиперидона перорально у больных 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 больных с нарушением функции печени тяжелой степени применение палиперидона не изучалось.

Нарушение функции почек. Для больных с нарушением функции почек легкой степени тяжести дозу палиперидона следует уменьшить; Ксеплион не рекомендуется применять у больных с нарушением функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени. Было изучено распределение палиперидона после однократного приема внутрь таблетки палиперидона пролонгированного действия 3 мг больными 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 больных с нарушением функции почек легкой степени тяжести и из результатов моделирования фармакокинетики, рекомендуемая нагрузочная доза палиперидона для таких больных составляет 100 мг в 1-ый день и 75 мг

через 1 неделю; после этого ежемесячно (каждые 4 недели) вводят по 50 мг; доза может быть увеличена или уменьшена в диапазоне 25-100 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности.

Пожилые пациенты. Возраст сам по себе не является фактором, требующим коррекции дозы. Однако коррекция может потребоваться из-за возрастного уснижения клиренса креатинина.

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 не курящих людей.

Фармакодинамика

Палиперидона пальмитат гидролизуеться до палиперидона. Последний является центральнодействующим активным антагонистом преимущественно серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов, а также дофаминовых D₂-рецепторов, адренергических α₁- и α₂-рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов. Палиперидон не связывается с холинергическими м-рецепторами и с адренергическими β₁- и β₂-рецепторами.

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

Предполагается, что терапевтическая эффективность препарата при шизофрении обусловлена комбинированной блокадой D₂- и 5-HT_{2A}-рецепторов.

Показания к применению

- поддерживающее лечение шизофрении у взрослых пациентов, стабилизированных палиперидоном или рисперидоном.

У отдельных взрослых пациентов с шизофренией и имеющейся восприимчивостью к пероральному палиперидону или рисперидону и психотическими симптомами от легкой до средней степени тяжести, при необходимости лечения пролонгированными инъекционными средствами препарат Ксеплион может применяться без предшествующей стабилизации пероральными препаратами.

Способ применения и дозы

НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ ПРЕПАРАТ В СОСУДЫ ИЛИ ПОДКОЖНО!

Рекомендуется начинать лечение препаратом Ксеплион с дозы 150 мг в 1-ый день и 100 мг через 1 неделю (8-ой день), с целью быстрого достижения терапевтических концентраций обе инъекции проводятся в дельтовидную мышцу (см. раздел «Фармакокинетика»). Третья доза вводится через месяц после второй иницирующей дозы. Рекомендуемая ежемесячная поддерживающая доза составляет 75 мг; доза может быть увеличена или уменьшена в диапазоне 25-150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. Для пациентов, страдающих ожирением или избыточным весом могут потребоваться дозы в верхнем диапазоне (см. раздел «Фармакокинетика»). После второй иницирующей дозы последующие ежемесячные поддерживающие дозы можно вводить или в дельтовидную или в ягодичную мышцу.

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

Переведение с перорального палиперидона или перорального рисперидона

Прием перорального палиперидона или перорального рисперидона может быть прекращен в момент начала лечения препаратом Ксеплион. Некоторым пациентам целесообразнее проводить постепенную отмену препарата. Начинать лечение препаратом Ксеплион следует в соответствии с описанным в начале данного раздела.

Переведение с инъекционного рисперидона пролонгированного действия

При переведении пациентов с инъекционного рисперидона пролонгированного действия, лечение препаратом Ксеплион начинают в момент очередной запланированной инъекции. Затем лечение препаратом Ксеплион должно проводиться с интервалом в один месяц. Нет необходимости в проведении, описанного в начале данного раздела, однонедельного иницирующего режима дозирования внутримышечных инъекций (1-ый и 8-ой день, соответственно). Пациенты, ранее стабилизированные на различных дозах инъекционного рисперидона пролонгированного действия, могут достичь подобных равновесных концентраций палиперидона при поддерживающем ежемесячном введении препарата Ксеплион в соответствии со следующей схемой:

Дозы инъекционного рисперидона пролонгированного действия и соответствующие дозы препарата Ксеплион, необходимые для достижения подобных равновесных концентраций палиперидона

Последняя доза Рисполепт® Конста®	Начальная доза Ксеплион
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

Отмена антипсихотических лекарственных средств должна проводиться согласно инструкции по медицинскому применению соответствующего

препарата. При отмене препарата Ксеплион следует учитывать длительное высвобождение активного компонента. Следует периодически оценивать необходимость в продолжении применения средств профилактики развития экстрапирамидных симптомов.

Пропуск дозы

Избегание пропуска доз

Вторую иницирующую дозу препарата Ксеплион рекомендуется вводить через 1 неделю после первой дозы. Во избежание пропуска дозы, вторую дозу можно ввести пациенту на 4 дня раньше или позже 8-го дня инъекции (одно-недельный период). Аналогично, третью и последующие инъекции после иницирующего режима рекомендуется вводить ежемесячно. Во избежание пропуска дозы, инъекцию можно сделать на 7 дней раньше или позже.

Если вторая инъекция препарата Ксеплион не была сделана вовремя (8-ой день \pm 4 дня), рекомендуемое возобновление лечения зависит от времени, пройденного со дня первой инъекции.

Пропуск второй иницирующей дозы (менее 4 недель со дня первой инъекции)

Если со дня первой инъекции прошло менее 4 недель, пациенту следует ввести вторую инъекцию в дозе 100 мг в дельтовидную мышцу как можно скорее. Третью инъекцию препарата Ксеплион в дозе 75 мг следует сделать в дельтовидную или ягодичную мышцу через 5 недель после первой инъекции (не учитывая время второй инъекции). В дальнейшем должен соблюдаться ежемесячный цикл инъекций в диапазоне доз от 25 мг до 150 мг в дельтовидную или ягодичную мышцу в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности.

Пропуск второй иницирующей дозы (от 4 до 7 недель со дня первой инъекции)

Если со дня первой инъекции препарата Ксеплион прошло от 4 до 7 недель лечение возобновляют введением двух инъекций в дозировке 100 мг по следующей схеме: первую инъекцию в дельтовидную мышцу делают как можно скорее; через 1 неделю делают вторую инъекцию в дельтовидную мышцу, затем продолжают ежемесячный курс инъекций в дельтовидную или ягодичную мышцу в диапазоне доз от 25 мг до 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности.

Пропуск второй иницирующей дозы (более 7 недель со дня первой инъекции)

Если со дня первой инъекции препарата Ксеплион прошло более 7 недель, лечение начинают так же, как в случае инициации лечения препаратом Ксеплион.

Пропуск ежемесячной поддерживающей дозы (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, с последующим введением препарата с интервалом в 1 месяц.

Пропуск поддерживающей дозы (от >6 недель до 6 месяцев)

Если с момента последней инъекции препарата Ксеплион прошло более 6 недель рекомендуется следующее:

Для пациентов стабилизированных дозой в диапазоне 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 другую дельтовидную мышцу (такая же доза) делают через 1 неделю (на 8-й день);
- 3) далее возобновляют ежемесячный курс инъекций в дельтовидную или ягодичную мышцу в диапазоне доз 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 одну дозу 100 мг (8-й день) в другую дельтовидную мышцу;
- 3) далее возобновляют ежемесячный курс инъекций в дельтовидную или ягодичную мышцу в диапазоне доз 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 инициации лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Исходя из опыта применения перорального палиперидона, для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Поскольку применение палиперидона не изучалось у пациентов с нарушением функций печени тяжелой степени, следует соблюдать осторожность при применении препарата Ксеплион у таких пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции почек систематически не изучалось (см. раздел «Фармакокинетика»). 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-ый день и 75 мг через 1 неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). После этого вводят по 50 мг ежемесячно в дельтовидную или ягодичную мышцу; доза может быть увеличена или уменьшена в диапазоне 25-100 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) (см. раздел «Особые указания»).

Пожилые пациенты

Эффективность и безопасность применения препарата у пожилых пациентов >65 лет не установлена.

В целом, для пожилых пациентов с нормальной функцией почек рекомендуется такая же доза препарата Ксеплион, как и для более молодых пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, поскольку не исключается вероятность снижения функции почек у пожилых пациентов, может возникнуть необходимость в корректировке дозы, и на таких пациентов распространяются рекомендации, приведенные выше, для пациентов с нарушением функции почек.

Подростки и дети

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

Способ применения

Ксеплион предназначен только для внутримышечного введения. Препарат вводят медленно, в глубокие слои мышцы. Инъекции должен проводить только медицинский работник. Всю дозу вводят за один раз; нельзя вводить дозу за несколько инъекций. Следует избегать случайного попадания в кровеносный сосуд.

Иницирующие дозы в 1-ый и 8-ой день должны вводиться в дельтовидную мышцу с целью быстрого достижения терапевтических концентраций (см. раздел «Фармакодинамика»). После введения второй иницирующей дозы, ежемесячные поддерживающие дозы могут вводиться или в дельтовидную, или в ягодичную мышцу. Переход от инъекций в ягодичную мышцу на инъекции в дельтовидную мышцу (и наоборот) необходимо рассматривать в случае возникновения боли в месте инъекции и в случае плохой переносимости пациентом дискомфорта в месте инъекции. (см. раздел «Побочные действия»). Также, рекомендуется чередовать инъекции между левой и правой сторонами.

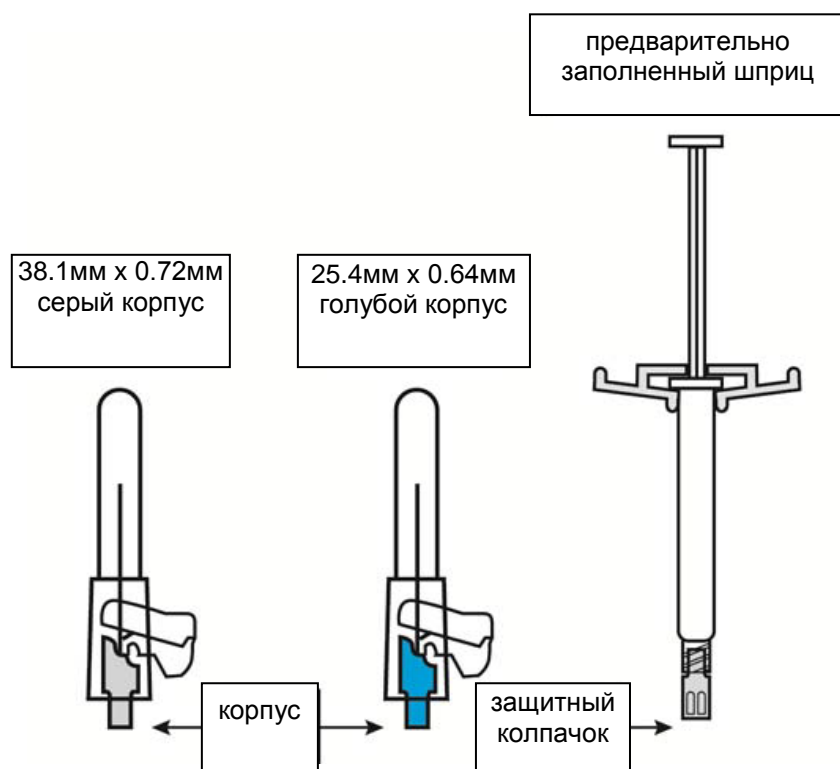
Введение в дельтовидную мышцу

Рекомендуемый размер иглы для введения иницирующих и поддерживающих доз препарата Ксеплион в дельтовидную мышцу определяется массой тела пациента. Для больных весом ≥ 90 кг рекомендуется длинная игла с серым корпусом из набора (38.1 мм x 0.72 мм). Для больных весом <90 кг рекомендуется короткая игла с голубым корпусом из набора (25.4 мм x 0.64 мм). Следует поочередно вводить препарат в правую и левую дельтовидную мышцу.

Введение в ягодичную мышцу

Для введения поддерживающих доз препарата Ксеплион в ягодичную мышцу рекомендуется длинная игла с серым корпусом из набора (38.1 мм x 0.72 мм). Инъекции нужно проводить в верхний наружный квадрант

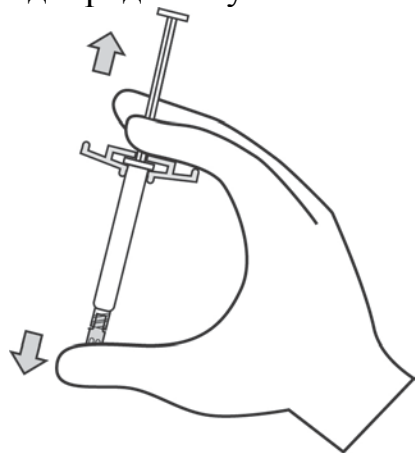
ягодицы. Следует поочередно вводить препарат в правую и левую ягодичную мышцу.



Указания по применению

Шприц предназначен только для однократного введения.

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

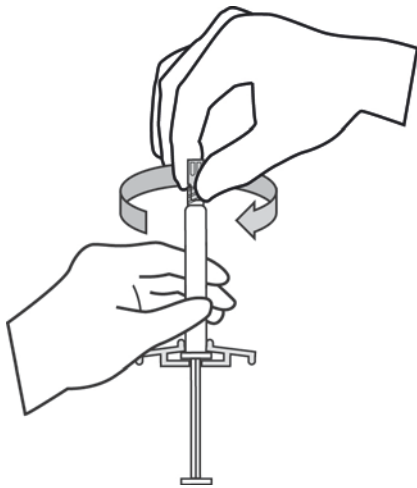


2. Выберите соответствующую иглу.

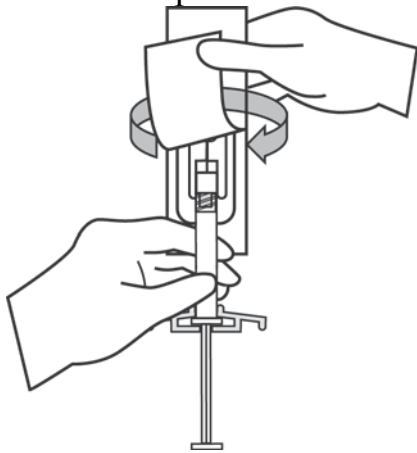
Для введения в ДЕЛЬТОВИДНУЮ мышцу больным массой тела <90 кг используют короткую иглу (с **голубым** корпусом), а больным массой тела ≥ 90 кг – длинную иглу (с **серым** корпусом).

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

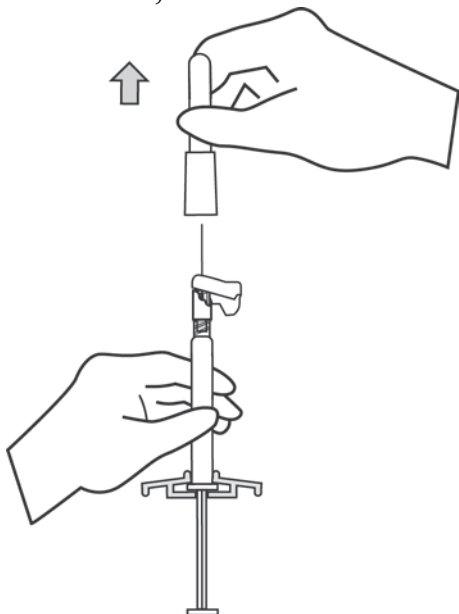
3. Удерживая шприц вертикально, снимите с него защитный колпачок путем аккуратного вращения по часовой стрелке.



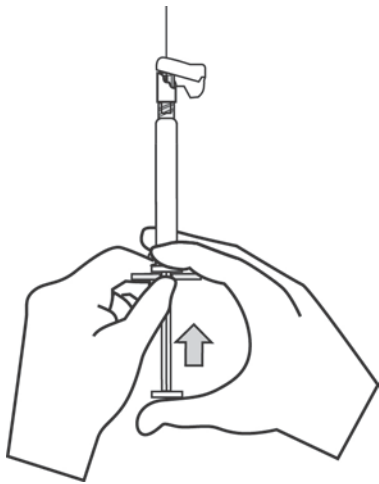
4. Наполовину откройте упаковку безопасной иглы, возьмитесь за колпачок иглы через упаковку и присоедините безопасную иглу к луэровскому соединению шприца легким вращательным движением по часовой стрелке.



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

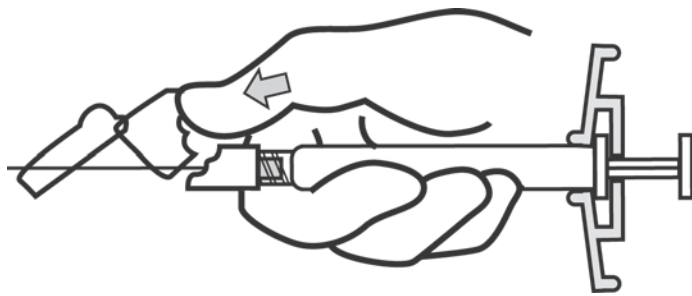


6. Направьте шприц иглой вверх и выдавите из шприца воздух, слегка надавив на поршень.

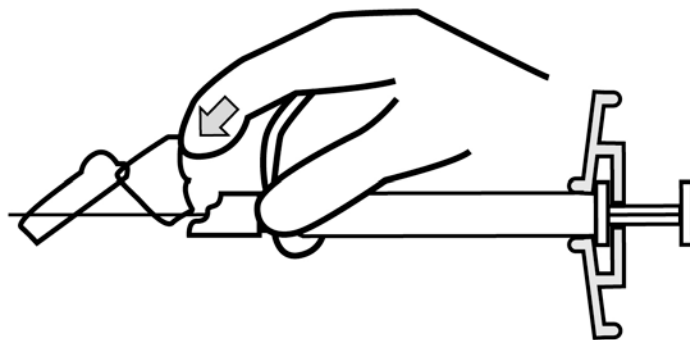


7. Медленно введите все содержимое шприца в глубокие слои выбранной мышцы (дельтовидную или ягодичную). **Не вводите препарат в кровеносный сосуд или подкожно!**

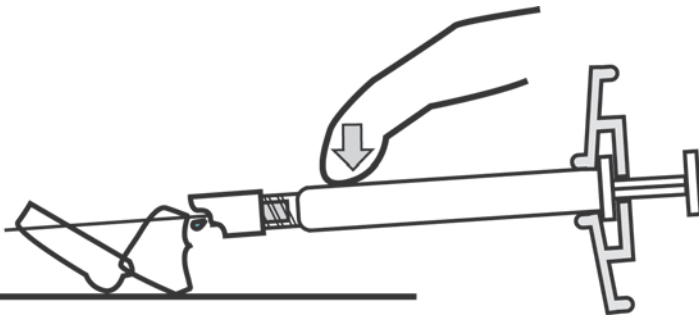
8. После завершения инъекции приведите защиту иглы в рабочее положение большим (рис. 8a) или указательным (рис. 8b) пальцем или надавив шприцем о твердую поверхность (рис. 8c). Защита иглы должна зафиксироваться со щелчком. Шприц с иглой уничтожьте в соответствии с требованиями.



8a



8b



Неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с локальными требованиями.

Побочные действия

Наиболее часто отмечавшимися в клинических испытаниях побочными действиями были: бессонница, головная боль, беспокойство, инфекции верхних дыхательных путей, реакции в месте инъекции, 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, акатизия и седация/сонливость были дозозависимыми.

Ниже приведены все побочные действия, которые отмечались с палиперидоном по категориям частоты, полученные из клинических испытаний с препаратом Ксеплион. Применяются следующие термины и категории частоты встречаемости: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) и *неизвестной частоты* (невозможно оценить из имеющихся данных).

Очень часто ($\geq 1/10$)

- бессонница (включая расстройство засыпания и интрасомническое расстройство)

- головная боль

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, грипп

- гиперпролактинемия

- ажитация, депрессия, беспокойство

- гипергликемия, увеличение массы тела, снижение массы тела, повышение триглицеридов в крови

- паркинсонизм (включая акинезию, брадикинезию, ригидность по типу «зубчатого колеса», слюнотечение, экстрапирамидные симптомы, отклонение глаберального рефлекса, мышечная ригидность, скованность в мышцах, скелетно-мышечная неподвижность), акатизия (включая гиперкинезию, синдром беспокойных ног, беспокойство), седация/сонливость, дистония, головокружение, двигательные расстройства, тремор

- брадикардия, тахикардия
- повышение артериального давления
- кашель, заложенность носа
- боль в верхней части живота, рвота, тошнота, запор, диарея, диспепсия, зубная боль
- повышение трансаминаз
- сыпь
- скелетно-мышечная боль, боль в спине
- лихорадка, астенические расстройства, утомляемость, реакции в месте введения (боль, зуд, уплотнение в месте инъекции)

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- пневмония, бронхит, инфекции нижних дыхательных путей, синусит, цистит, инфекции уха, инфекции глаза, тонзиллит, целлюлит, акародерматит, подкожный абсцесс
- понижение уровня лейкоцитов в крови, анемия, снижение гематокрита, повышение количества эозинофилов
- гиперчувствительность
- сахарный диабет, гиперинсулинемия, повышение аппетита, анорексия, снижение аппетита, повышение холестерина в крови
- нарушение сна, мании, спутанность сознания, снижение полового влечения, нервозность, ночные кошмары
- поздняя дискинезия, судороги (в том числе эпилептические судороги), обморок, психомоторная гиперреактивность, постуральное головокружение, нарушение внимания, дизартрия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, парестезия
- нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит, сухость глаз
- вертиго, звон в ушах, боль в ухе
- фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, увеличение интервала QT на электрокардиограмме, синдром постуральной ортостатической тахикардии, нарушения на электрокардиограмме, учащенное сердцебиение
- гипотензия, ортостатическая гипотензия
- диспноэ, застой крови в легких, обструктивный синдром, фаринголарингеальная боль, носовое кровотечение
- дискомфорт в области желудка, гастроэнтерит, сухость во рту, метеоризм
- повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови, повышение уровня печеночных ферментов
- крапивница, зуд, алопеция, экзема, сухость кожи, эритема, акне
- мышечные спазмы, скованность суставов, боль в шее, артралгия
- недержание мочи, поллакиурия, дизурия
- эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, аменорея, задержка менструации, нарушения менструации (включая, нерегулярные менструации, олигоменорею), гинекомастия, галакторея, сексуальная дисфункция, вагинальные выделения

- отек лица, отек (в том числе генерализованный отек, периферический отек, мягкий отек), нарушение походки, боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, общее недомогание, уплотнение

- слабость

Редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

- онихомикоз

- агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения

- анафилактические реакции

- неадекватная секреция антидиуретического гормона, интоксикация водой, диабетический кетоацидоз, гипогликемия, полидипсия

- аффективное уплощение, аноргазмия

- злокачественный нейролептический синдром, церебральная ишемия, отсутствие ответа на раздражители, потеря сознания, угнетенный уровень сознания, диабетическая кома, нарушение равновесия, нарушенная координация, покачивание головы

- глаукома, нарушение движения глазных яблок, круговые движения глазных яблок, светобоязнь, повышенное слезотечение, гиперемия глаз

- синусовая аритмия

- эмболия легочной артерии, тромбоз вен, ишемия, гиперемия

- синдром апное во сне, гипервентиляция, аспирационная пневмония, заложенность дыхательных путей, дисфония

- панкреатит, непроходимость кишечника, илеус, припухлость языка, недержание кала, фекалома, нарушение глотания, хейлит

- желтуха

- ангионевротический отек, лекарственная сыпь, гиперкератоз, обесцвечивание кожи, себорейный дерматит, перхоть

- рабдомиолиз, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, нарушение осанки, опухание сустава, мышечная слабость

- задержка мочи

- синдром отмены лекарственного средства у новорожденных (см. раздел «Особые указания»)

- приапизм, боль в груди, дискомфорт в груди, нагрубание молочных желез, увеличение груди, выделения из сосков

- гипотермия, понижение температуры тела, озноб, повышение температуры тела, жажда, синдром отмены лекарственного средства, абсцесс в месте инъекции, целлюлит в месте инъекции, киста в месте инъекции, гематома в месте инъекции

Неизвестной частоты

- глюкозурия

Побочные реакции, наблюдавшиеся при применении рисперидона

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, поэтому, профили неблагоприятных реакций этих веществ (включая как пероральные, так и инъекционные формы) имеют отношение к обоим веществам. В дополнение к указанным выше побочным реакциям,

следующие побочные реакции, отмеченные при применении рисперидона, могут ожидаться и при применении препарата Ксеплион.

Расстройства нервной системы: цереброваскулярные нарушения

Нарушения со стороны глаз: синдром дряблой радужки (интраоперационный)

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: хрипы

Общие нарушения и состояние места инъекции (наблюдавшиеся при применении инъекционных форм рисперидона): некроз в месте инъекции, язва в месте инъекции

Описание отдельных побочных реакций

Анафилактические реакции

В ходе пост-маркетингового применения отмечались редкие случаи анафилактических реакций после инъекции препарата Ксеплион у пациентов, с ранее установленной хорошей переносимостью перорального рисперидона или палиперидона (см. раздел «Особые указания»).

Реакции в месте введения

Наиболее часто сообщавшейся реакцией в месте инъекции была боль. Большинство из этих реакций были от легкой до умеренной степени тяжести. Во всех исследованиях 2 и 3 фазы оценка боли в месте инъекции, основанная на визуальной аналоговой шкале, имела тенденцию к уменьшению частоты и интенсивности с течением времени. Инъекции в дельтовидную мышцу воспринимались как более болезненные, чем соответствующие инъекции в ягодичную мышцу. Другие реакции в месте инъекции были в большинстве случаев слабыми по интенсивности и включали: уплотнение (часто), зуд (нечасто) и узелки (редко).

Экстрапирамидные нарушения

В объединенный анализ экстрапирамидных нарушений были включены следующие термины предпочтительного употребления: паркинсонизм (включает гиперсекрецию слюны, ригидность опорно-двигательного аппарата, паркинсонизм, слюнотечение, ригидность по типу «зубчатого колеса», брадикинезию, гипокинезию, маскоподобное лицо, мышечное напряжение, акинезию, ригидность затылочных мышц, ригидность мышц, паркинсоническая походка, и нарушение глабеллярного рефлекса, паркинсонический тремор рук), акатизия (включает акатизию, беспокойство, гиперкинезию, и синдром беспокойных ног), дискинезия (дискинезия, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз, и миоклонус), дистония (включает дистония, гипертония, кривошея, произвольные мышечные сокращения, контрактуры мышц, блефароспазм, круговые движения глазного яблока, паралич языка, лицевой спазм, ларингоспазм, миотония, опистотонус, спазм ротоглотки, изгиб туловища в сторону большего сокращения мышц, спазм языка, тризм) и тремор. Следует отметить, что сюда включен более широкий спектр симптомов, которые не обязательно имеют экстрапирамидное происхождение.

Увеличение массы тела

В 13-недельном исследовании с применением иницирующей дозы 150 мг, соотношение пациентов, у которых отмечалось увеличение массы тела на $\geq 7\%$ показало зависимость от принятой дозы, с частотой случаев 5% в группе плацебо в сравнении с уровнями 6%, 8% и 13% в группах, принимавших препарат Ксеплион в дозах 25 мг, 100 мг и 150 мг, соответственно.

Во время 33-недельного открытого периода перевода/поддержания долгосрочного исследования профилактики рецидивов, 12% пациентов, принимавших лечение препаратом Ксеплион соответствовали данному критерию (увеличение веса $\geq 7\%$ от двойной слепой фазы до конечной точки); среднее (SD), изменение веса от открытой исходной точки составило + 0.7 (4.79) кг.

Гиперпролактинемия

В клинических исследованиях наблюдалось среднее увеличение пролактина в сыворотке крови у пациентов обоих полов, принимавших препарат Ксеплион. Нежелательные явления, которые могут указывать на повышение концентрации пролактина (в частности, аменорея, галакторея, гинекомастия) отмечались, в общей сложности, у $<1\%$ пациентов.

Класс-специфические эффекты

На фоне терапии нейролептиками могут развиваться удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия), внезапная необъяснимая смерть, остановка сердца и двунаправленная желудочковая тахикардия. Кроме того, при использовании нейролептиков описаны случаи развития венозных тромбозов, в том числе тромбозов легочной артерии и тромбоза глубоких вен (частота данных нежелательных явлений не известна).

Противопоказания

- гиперчувствительность к палиперидону, рисперидону или любому компоненту препарата

Лекарственные взаимодействия

Ксеплион может увеличивать интервал QT, поэтому его следует с осторожностью сочетать с другими лекарственными средствами, увеличивающими интервал QT, например, антиаритмическими лекарственными средствами IA класса (например, хинидин, дизопирамид) и антиаритмическими лекарственными средствами III класса (например, амиодарон, соталол), некоторыми антигистаминными средствами, некоторыми антипсихотическими лекарственными средствами и некоторыми противомаларийными средствами (например, мефлохин). Данный список является ориентировочным и не полным.

Способность препарата Ксеплион влиять на другие препараты

Не предполагается клинически значимого фармакокинетического взаимодействия палиперидона с лекарственными средствами, метаболизируемыми изоферментами системы цитохрома P450.

Учитывая прямое действие палиперидона на ЦНС (см. раздел «Побочные действия»), следует с осторожностью применять Ксеплион в комбинации с другими лекарственными средствами центрального действия, например, анксиолитиками, большинством антипсихотиков, снотворными, опиатами и др., или алкоголем.

Ксеплион может ослаблять эффект леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. Если такое сочетание признано как необходимое, в особенности на конечной стадии болезни Паркинсона, следует назначать наименьшую эффективную дозу каждого лекарственного средства.

Из-за способности препарата Ксеплион вызывать ортостатическую гипотензию (см. раздел «Фармакокинетика») может наблюдаться аддитивное усиление этого эффекта при применении препарата Ксеплион совместно с другими препаратами, обладающими такой способностью, например, другие нейролептики, трициклические антидепрессанты.

Следует соблюдать осторожность при сочетании палиперидона с другими лекарственными препаратами, снижающими судорожный порог (например, фенотиазины или бутирофеноны, трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трамадол, мефлохин и др.)

Одновременное применение перорального палиперидона пролонгированного высвобождения, в дозировке 12 мг 1 раз в день, и таблеток натрия дивалпроекса пролонгированного высвобождения, в дозировке от 500 мг до 2000 мг один раз в день, не влияет на фармакокинетику вальпроата в равновесном состоянии.

Исследований лекарственного взаимодействия между препаратом Ксеплион и литием не проводилось, тем не менее, фармакокинетическое взаимодействие лития и палиперидона маловероятно.

Способность других препаратов влиять на активность препарата Ксеплион

Исследования *in vitro* показывают вероятность незначительного участия в метаболизме палиперидона изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, при этом ни *in vitro* ни *in vivo* исследования не обнаружили признаков существенного участия данных изоферментов в метаболизме палиперидона. Совместное применение палиперидона для приема внутрь с активным ингибитором CYP2D6 пароксетином не показало клинически значимого влияния на фармакокинетику палиперидона.

Прием перорального палиперидона с пролонгированным высвобождением однократно в день совместно с карбамазепином в дозировке 200 мг 2 раза в день, приводил к снижению средних равновесных значений 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. Небольшое уменьшение количества препарата, выводимого через почки в неизменном виде, позволяет предположить, что карбамазепин лишь слабо влияет на метаболизм, опосредуемый изоферментами CYP или

биодоступность палиперидона. Большое снижение плазменных концентраций палиперидона может наблюдаться при приеме более высоких доз карбамазепина. При инициации применения карбамазепина дозу препарата Ксеплион следует пересмотреть и, при необходимости, увеличить. Наоборот, при отмене карбамазепина дозу препарата Ксеплион следует пересмотреть и, при необходимости, уменьшить.

При одновременном назначении перорального палиперидона пролонгированного высвобождения, в дозировке 12 мг 1 раз в день, и таблеток натрия дивалпрокса пролонгированного высвобождения по 2 таблетки по 500 мг 1 раз в день, наблюдалось увеличение значений 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 таблетками дивалпрокса натрия, пролонгированного высвобождения и препаратом Ксеплион. Исследований данного взаимодействия с препаратом Ксеплион не проводилось.

Применение препарата Ксеплион совместно с рисперидоном или с пероральным палиперидоном

Поскольку палиперидон является основным активным метаболитом рисперидона, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Ксеплион с рисперидоном или с пероральным палиперидоном в течение длительного времени. Данные о совместном применении препарата Ксеплион с другими нейрорептиками ограничены.

Особые указания

Применение у пациентов находящихся в состоянии острого возбуждения или тяжелом психотическом состоянии

Препарат Ксеплион не должен применяться для ведения пациентов, находящихся в состоянии острого возбуждения или тяжелом психотическом состоянии, требующем незамедлительного контроля симптомов.

Интервал QT

Следует проявлять осторожность при назначении палиперидона пациентам с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями или семейным анамнезом удлинения интервала QT, и при совместной терапии с другими лекарственными средствами, предположительно удлиняющими интервал QT.

Злокачественный нейрорептический синдром

При применении нейрорептиков, в том числе палиперидона, зарегистрировано развитие злокачественного нейрорептического синдрома (ЗНС), характеризуемого гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением концентрации креатинфосфокиназы сыворотки крови. Кроме того, могут наблюдаться миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная

недостаточность. При появлении симптомов, позволяющих предположить ЗНС, все нейролептики, включая палиперидон, необходимо отменить.

Поздняя дискинезия

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

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз отмечались при применении антипсихотических средств, в т. ч. при применении препарата Ксеплион. Агранулоцитоз отмечался очень редко (<1/10 000 пациентов) во время постмаркетинговых наблюдений. Пациентам, с клинически значимым уменьшением количества лейкоцитов в анамнезе или препарат-зависимой лейкопенией/нейтропенией рекомендуется проведение полного анализа крови в течение первых месяцев терапии, прекращение лечения препаратом Ксеплион должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других возможных причин. Пациентам с клинически значимой нейтропенией рекомендуется 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

При пост-маркетинговом опыте применения сообщалось о редких случаях анафилактических реакций у пациентов с известной переносимостью перорального рисперидона или перорального палиперидона (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные действия»).

При возникновении реакций гиперчувствительности, применение препарата Ксеплион следует прекратить; необходимо начать общее поддерживающее лечение, в соответствии с клинической необходимостью и контролировать состояние пациента до исчезновения признаков и симптомов гиперчувствительности (см. разделы «Противопоказания» и «Побочные действия»).

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении палиперидоном наблюдались гипергликемия, сахарный диабет и обострение уже имеющегося сахарного диабета. В некоторых случаях сообщалось о предшествующем увеличении массы тела, которое может стать предрасполагающим фактором. Отмечены очень редкие сообщения о взаимосвязи с кетоацидозом и редкие сообщения о взаимосвязи с диабетической комой. Рекомендуется проводить клинический мониторинг в соответствии с руководствами по применению

антипсихотических средств. Пациенты, принимающие лечение любыми атипичными антипсихотическими средствами, в том числе препаратом Ксеплион, должны контролироваться на наличие симптомов гипергликемии (таких как, полидипсия, полиурия, полифагия и слабость) и пациенты с сахарным диабетом должны регулярно наблюдаться на предмет ухудшения показателей контроля глюкозы.

Увеличение массы тела

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

Гиперпролактинемия

Исследования культур тканей показывают, что рост клеток в опухолях молочной железы человека может стимулироваться пролактином. Хотя в клинических и эпидемиологических исследованиях не было установлено четкой связи с приемом антипсихотических препаратов, рекомендуется соблюдать осторожность при применении у пациентов с соответствующим анамнезом. Палиперидон следует использовать с осторожностью у пациентов с вероятными пролактинзависимыми опухолями.

Ортостатическая гипотензия

Обладая активностью альфа-адреноблокатора, палиперидон у некоторых больных может вызывать ортостатическую гипотензию. На основании объединенных данных трех плацебо-контролируемых 6-недельных исследованиях с применением фиксированной дозы перорального палиперидона в виде таблеток пролонгированного высвобождения (3, 6, 9 и 12 мг), ортостатическая гипотензия отмечалась у 2.5% пациентов, принимавших палиперидон, в сравнении с 0.8% пациентов, принимавших 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, обезвоживание, уменьшение объема циркулирующей крови).

Судороги

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

Нарушения функции почек

Концентрации палиперидона в плазме крови увеличиваются у пациентов с почечной недостаточностью, в связи с этим, рекомендуется коррекция дозы у пациентов со слабым нарушением функции почек. Не рекомендуется применение препарата Ксеплион у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Нарушения функции печени

Данные отсутствуют о применении палиперидона у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью). 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 использовать с осторожностью у пожилых пациентов с деменцией, имеющих факторы риска инсульта.

Опыт применения рисперидона приведенный ниже также применим и для палиперидона.

В проведенном мета-анализе 17 контролируемых клинических испытаний, отмечался повышенный риск смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией, принимавших лечение атипичными антипсихотическими средствами, в том числе рисперидоном, арипипразолом оланзапином и кветиапином в сравнении с плацебо. Среди пациентов, получавших рисперидон, смертность составила 4% по сравнению с 3.1% для плацебо.

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях с некоторыми атипичными антипсихотическими препаратами, в том числе рисперидоном, арипипразолом и оланзапином в группе пациентов с деменцией отмечался примерно в 3 раза более высокий риск цереброваскулярных побочных реакций. Механизм данного повышенного риска неизвестен.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

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

Приапизм

Имеются данные о способности антипсихотических препаратов (в том числе рисперидон), обладающих свойствами альфа-адреноблокаторов, вызывать приапизм. Во время постмаркетингового наблюдения, приапизм также отмечался при применении перорального палиперидона, который является активным метаболитом рисперидона. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости получения неотложной медицинской помощи в случае, если приапизм не был устранен в течение 3-4 часов.

Регуляция температуры тела

С применением нейролептиков связывают ухудшение способности организма снижать температуру тела. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Ксеплион пациентам, которые могут испытывать состояния, влияющие на повышение температуры тела, например, сильная физическая нагрузка, высокая температура

окружающей среды, совместное применение с лекарственными средствами, обладающими антихолинергической активностью, а также обезвоживание.

Венозный тромбоэмболизм

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

Противорвотное действие

В доклинических исследованиях с палиперидоном обнаружено противорвотное действие. Появление этого эффекта у пациента может маскировать признаки и симптомы передозировки определенных лекарственных средств или состояний, таких как непроходимость кишечника, синдром Рейе или опухоль мозга.

Введение

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

Интраоперационный синдром дряблой радужки

Интраоперационный синдром дряблой радужки (IFIS) был отмечен при хирургических операциях по удалению катаракты у пациентов, получавших лекарственные средства с эффектом антагонистов альфа₁-адренорецепторов, такие как Ксеплион (см. раздел «Побочные действия»). IFIS может увеличивать риск осложнений со стороны глаз во время и после операции. Информация о текущем и предшествующем использовании лекарственных препаратов с эффектом антагонистов альфа₁-адренорецепторов должна быть предоставлена офтальмохирургу до начала операции. Потенциальные преимущества прекращения альфа₁-блокирующей терапии перед операцией по удалению катаракты не были определены, и их следует оценивать с учётом риска прекращения терапии нейролептиками.

Беременность и лактация

Адекватные данные о применении палиперидона во время беременности отсутствуют. Исследования на животных не обнаружили тератогенного влияния палиперидона пальмитата при внутримышечном введении и перорально применяемого палиперидона, но при этом отмечались другие виды репродуктивной токсичности. Новорожденные подвергавшиеся воздействию палиперидона в течение третьего триместра беременности, подвержены риску проявления неблагоприятных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или синдромам отмены, которые могут варьировать по степени тяжести и продолжительности после родов. Отмечались такие симптомы, как, агитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, респираторный дистресс синдром или нарушения вскармливания. В связи с этим, следует тщательно наблюдать за

новорожденными. Препарат Ксеплион не должен применяться во время беременности, применение допустимо только в случае крайней необходимости.

При применении терапевтических доз палиперидона у кормящих женщин он обнаруживается в материнском молоке в количествах, которые вероятнее всего будут оказывать влияние на вскармливаемого грудью ребенка. Ксеплион не должен применяться во время грудного вскармливания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Палиперидон может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами по причине возможных эффектов на нервную систему и визуальную способность, таких как, седативный эффект, сонливость, обморок, нечеткое зрение (см. раздел «Побочные действия»).

В связи с этим, пациентам рекомендуется отказаться от управления транспортным средством или потенциально опасными механизмами, до установления их индивидуальной чувствительности к препарату Ксеплион.

Передозировка

Симптомы: в целом, ожидаемые признаки и симптомы соответствуют тем, которые наблюдаются при усилении известных фармакологических эффектов палиперидона, например, сонливость и седация тахикардия и гипотензия удлинение интервала QT, экстрапирамидные симптомы. Желудочковая тахикардия по типу «пируэт» и фибрилляция желудочков отмечались у пациентов на фоне передозировки пероральным палиперидоном. В случае острой передозировки следует учитывать возможность получения пациентами нескольких препаратов.

Лечение: при оценке потребности в лечении и восстановлении больных следует учитывать длительное высвобождение активного вещества и большой 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 и циркуляторного коллапса следует предпринять соответствующие меры такие, как применение внутривенных растворов и/или симпатомиметических средств. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов применяют антихолинергические препараты. Следует тщательно контролировать состояние больного до его восстановления.

Форма выпуска и упаковка

По 0.75, 1.0, 1.5 мл препарата помещают в шприц из циклоолефинового сополимера.

Один предварительно заполненный шприц с препаратом и 2 иглы (в дельтовидную и ягодичную мышцу) в пластиковом поддоне, закрытом полиэтиленовой пленкой вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Янссен Фармацевтика Н.В., Бирс, Бельгия

Держатель регистрационного удостоверения:

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11; e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com