Тревикта



Код АТХ:

- N05AX

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Палиперидон

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

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

	1 мл
палиперидона пальмитат	312 мг,
что соответствует содержанию палиперидона	200 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 20 - 10 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) - 75 мг, лимонной кислоты моногидрат - 7.5 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат - 6.0 мг, натрия гидроксид - 5.4 мг, вода д/и - до 1 мл.

0.875 мл (175 мг) - шприцы (1) в комплекте с иглами д в/м/и (2 шт.- в дельтовидную и ягодичную мышцу) - пачки картонные.
1.315 мл (263 мг) - шприцы (1) в комплекте с иглами д в/м/и (2 шт.- в дельтовидную и ягодичную мышцу) - пачки картонные.
1.75 мл (350 мг) - шприцы (1) в комплекте с иглами д в/м/и (2 шт.- в дельтовидную и ягодичную мышцу) - пачки картонные.
2.625 мл (525 мг) - шприцы (1) в комплекте с иглами д в/м/и (2 шт.- в дельтовидную и ягодичную мышцу) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Палиперидон принадлежит к классу производных бензизоксазола и является атипичным антипсихотиком. Палиперидона пальмитат гидролизуется до палиперидона. Последний является центральнодействующим антагонистом преимущественно серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов, а также дофаминовых D_2-рецепторов, адренергических α_1 и α_2-рецепторов и H_1-гистаминовых рецепторов. Палиперидон не связывается с холинергическими м-рецепторами и с адренергическими β_1 и β_2-рецепторами. Фармакологическая активность (+) и (-) энантиомеров палиперидона количественно и качественно одинакова.

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

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Из-за исключительно низкой растворимости в воде палиперидона пальмитат после внутримышечного введения медленно растворяется, гидролизуется до палиперидона и всасывается в системный кровоток. Высвобождение вещества начинается уже в 1-й день и продолжается в течение 18 месяцев. После однократного внутримышечного введения концентрация палиперидона в плазме крови постепенно увеличивается, достигая максимума через 30-33 дня (медиана T_{max}). После внутримышечной инъекции препарата Тревикта в дозах 175-525 мг в дельтовидные мышцы значение C_{max} в среднем на 11-12% превышает соответствующий показатель после инъекции в ягодичные мышцы. Характеристики высвобождения активного компонента и схема дозирования препарата Тревикта обеспечивают длительное поддержание терапевтической концентрации. Величина AUC (площади под кривой "концентрация-время") палиперидона после введения препарата Тревикта пропорциональна дозе в диапазоне 175-525 мг, динамика C_{max} приближается к пропорциональности дозы. Среднее соотношение максимальных и минимальных значений составило 1.6 после введения препарата Тревикта в ягодичные мышцы и 1.7 после введения в дельтовидные мышцы. Кажущийся объем распределения палиперидона после введения препарата Тревикта составляет 1960 л. Палиперидон связывается с белками плазмы крови на 74%.

После введения препарата (-) и (+)-энантиомеры палиперидона взаимно превращаются друг в друга, достигая отношения AUC (+)- и (-)-энантиомеров около 1.7 - 1.8.

Метаболизм и выведение

За неделю после однократного перорального приема 1 мг препарата ^{14}C-палиперидона с немедленным высвобождением активного компонента с мочой в неизмененном 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 10% введенной дозы: дезалкилирование, гидроксилирование, дегидрогенирование и 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, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

В исследованиях in vitro палиперидон проявлял свойства субстрата P-гликопротеина, а в высоких концентрациях - свойства слабого ингибитора P-гликопротеина. Соответствующих данных in vivo нет, клиническая значимость этих сведений неясна. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, медиана кажущегося периода полувыведения палиперидона после введения препарата Тревикта в дозах 175-525 мг составляла от 84-95 суток в случае инъекций в дельтовидные мышцы до 118-139 суток в случае инъекций в ягодичные мышцы. Остаточная концентрация палиперидона в крови через 18 месяцев после последней инъекции препарата Тревикта в дозе 525 мг составляет 3 и 7% от средней равновесной концентрации в случае инъекции в дельтовидную и ягодичную мышцу соответственно.

Сравнение препарата Тревикта и других препаратов палиперидона

Частота введения препарата Тревикта составляет 1 раз в 3 месяца, в отличие от препарата Ксеплион (палиперидона пальмитат в лекарственной форме суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия, предназначенной для введения ежемесячно). При введении препарата Тревикта в дозах, в 3.5 раза превышающих соответствующую дозу в препарате Ксеплион, препарат Тревикта позволял добиться системных уровней палиперидона, схожих с аналогичными значениями, достигаемыми при ежемесячном введении соответствующих доз препарата Ксеплион, а также при пероральном приеме соответствующих доз палиперидона в таблетках пролонгированного высвобождения.

Вариабельность фармакокинетики палиперидона между пациентами подобна таковой при приеме палиперидона в виде таблеток с замедленным высвобождением. Следует проявлять осторожность при сравнении фармакокинетических свойств разных форм палиперидона в связи с различными фармакокинетическими профилями последних.

Особые категории пациентов

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Возраст не является фактором, требующим коррекции дозы. Однако такая коррекция может потребоваться из-за возрастного снижения клиренса креатинина.

Нарушение функции почек

Препарат Тревикта систематически не изучался у пациентов с нарушением функции почек. Распределение палиперидона после однократного приема внутрь таблеток пролонгированного действия в дозе 3 мг было изучено у пациентов с различными показателями функции 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 Тревикта у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и из результатов фармакокинетического моделирования, у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести следует снижать как начальную, так и поддерживающую дозу препарата Ксеплион. Пациентов можно перевести на терапию препаратом Тревикта, увеличив в 3.5 раза соответствующие дозы, предназначенные для назначения пациентам с нарушением функции почек легкой степени. Дополнительная коррекция дозы после начала терапии препаратом Тревикта не требуются.

Нарушение функции печени

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

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. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, основанного на данных исследований препарата Ксеплион, не было выявлено никаких различий у курящих и не курящих людей, что соответствует упомянутым выше результатам экспериментов in vitro.

Индекс массы тела

Коррекция дозы в зависимости от индекса массы тела не требуется. У лиц с избыточной массой тела, а также при наличии ожирения отмечалось снижение C_{max}. Минимальные остаточные концентрации в условиях кажущегося равновесного состояния были схожими у лиц с нормальной массой тела, с избыточным весом и с ожирением.

Показания к применению:

— лечение шизофрении у взрослых пациентов, ранее получавших поддерживающую терапию препаратом Ксеплион на протяжении не менее 4 месяцев.

Относится к болезням:

- Шизофрения

Противопоказания:

— гиперчувствительность к палиперидону или любому компоненту препарата;

— поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, препарат Тревикта противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к рисперидону;

— у пациентов, получавших лечение рисперидоном или палиперидоном, сообщалось о возникновении реакций гиперчувствительности, в т.ч. анафилактических реакций и ангионевротического отека.

С осторожностью

Следует с осторожностью применять препарат Тревикта в следующих случаях (см. более подробную информацию в разделе «Особые указания»):

— 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, применение гипотензивных препаратов);

— у пациентов, имеющих в анамнезе судороги или другие состояния, при которых может снижаться судорожный порог;

— у пациентов, которые могут подвергаться воздействиям, повышающим температуру тела, например, сильной физической нагрузке, высокой температуре окружающей среды, воздействию препаратов с активностью м-холинолитиков, а также обезвоживанию;

— у пациентов, имеющих в анамнезе аритмию или врожденное удлинение интервала QT, либо принимающих препараты, удлиняющие интервал QT;

— при применении в комбинации с другими лекарственными средствами, действующими на ЦНС, и алкоголем. Палиперидон может ослаблять эффект леводопы и агонистов дофамина;

— у пациентов с деменцией, пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви;

— у пациентов с возможными пролактин-зависимыми опухолями;

— у пациентов с нарушением функции печени или почек.

Способ применения и дозы:

Способ применения

Препарат Тревикта необходимо вводить 1 раз в 3 месяца.

Перед введением парентеральные лекарственные препараты следует осматривать на предмет инородных частиц и изменения окраски. Не более чем за 5 минут до введения шприц требуется интенсивно встряхивать не менее 15 секунд для получения гомогенной суспензии.

Препарат предназначен только для внутримышечного введения. Не допускается подкожное или внутрисосудистое введение. Избегайте случайного попадания в кровеносный сосуд. Препарат должны вводить медицинские работники. Необходимо вводить препарат за одну инъекцию, запрещено делить дозу на несколько инъекций. Препарат следует вводить медленно, глубоко в ягодичную или дельтовидную мышцу.

Для введения препарата Тревикта можно использовать только входящие в комплект тонкостенные иглы. Нельзя использовать иглы из упаковки препарата Ксеплион или другие имеющиеся в продаже иглы.

Рекомендуемый размер игл для введения препарата Тревикта в дельтовидную мышцу определяется массой тела пациента. У пациентов массой менее 90 кг рекомендуется использовать иглы длиной 25 мм. У пациентов массой ≥90 кг рекомендуется использовать иглы длиной 51 мм. Препарат следует вводить в центр дельтовидной мышцы. Необходимо чередовать инъекции между двумя дельтовидными мышцами.

Для введения препарата Тревикта в ягодичную мышцу рекомендуется использовать иглы длиной 51 мм независимо от массы тела. Препарат вводят в наружный верхний квадрант ягодичной мышцы. Необходимо чередовать инъекции между двумя ягодичными мышцами.

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

Введение неполной дозы

Для того чтобы избежать введения неполной дозы препарата Тревикта, необходимо интенсивно встряхивать шприц с препаратом в течение, по крайней мере, 15 секунд не более чем за 5 минут до введения для получения гомогенной суспензии. Тем не менее, в случае неполного введения дозы запрещено вводить оставшийся в шприце препарат, также запрещено вводить еще одну дозу. Требуется тщательно наблюдать за пациентом и обеспечить надлежащую терапию до следующей запланированной через 3 месяца инъекции препарата Тревикта.

Дозировка

Препарат Тревикта можно применять только после применения препарата Ксеплион в течение, по крайней мере, 4 месяцев. Для корректного определения поддерживающей дозы до начала применения препарата Тревикта рекомендуется вводить 2 последние ежемесячные инъекции в одной и той же дозировке.

Применение препарата Тревикта следует начинать в день, соответствующий следующей запланированной инъекции препарата Ксеплион, с использованием дозы препарата Тревикта, рассчитанной исходя из предшествующей дозы препарата Ксеплион, согласно Таблице 1. Препарат Тревикта можно вводить на 7 дней раньше или позже дня следующей запланированной инъекции препарата Ксеплион.

Таблица 1. Схема перевода с препарата Ксеплион на препарат Тревикта (пересчет с использованием коэффициента 3.5).

Доза последней инъекции препарата Ксеплион	**Начальная доза препарата Тревикта**
50 мг	175 мг
75 мг	263 мг
100 мг	350 мг
150 мг	525 мг
Перевод с препарата Ксеплион в дозе 25 мг не изучался	

После первоначальной инъекции препарат Тревикта следует вводить каждые 3 месяца. В случае необходимости допускается ступенчатая коррекция дозы каждые 3 месяца в диапазоне от 175 до 525 мг на основании индивидуальной переносимости и / или эффективности препарата. Вследствие длительности действия препарата Тревикта ответ пациента на коррекцию дозы может проявиться лишь через несколько месяцев (см. раздел "Фармакокинетика").

Пропуск дозы

Следует избегать пропуска дозы. В исключительных случаях поддерживающая инъекция может быть сделать на 2 недели раньше или позже дня следующей запланированной инъекции.

Пропуск дозы (3.5-4 месяца)

Если со дня предыдущей инъекции прошло более 3.5 месяцев (до 4 месяцев), пациенту следует как можно скорее ввести следующую инъекцию в такой же дозе. В дальнейшем должна соблюдаться периодичность инъекций 1 раз в 3 месяца.

Пропуск дозы (4-9 месяцев)

Если со дня предыдущей инъекции прошло более 4 месяцев (до 9 месяцев), не вводите следующую дозу препарата Тревикта. Возобновление терапии необходимо проводить по схеме, приведенной в таблице 2.

Таблица 2. Схема возобновления терапии препаратом Тревикта, если после предыдущей инъекции прошло 4-9 месяцев.

Доза последней инъекции препарата Тревикта	**Введите препарат Ксеплион, 2 дозы с интервалом в 1 неделю (в дельтовидную мышцу)**		**Введите препарат Треквита (в дельтовидную[2] или ягодичную мышцу)**
	День 1	День 8	Через 1 месяц после Дня 8
175 мг	50 мг	50 мг	175 мг
263 мг	75 мг	75 мг	263 мг
350 мг	100 мг	100 мг	350 мг
525 мг	100 мг	100 мг	525 мг

[2]См. ниже раздел "Инструкция по применению и обращению с препаратом" для выбора иглы

Пропуск дозы (более 9 месяцев)

Если с момента последней инъекции препарата Тревикта прошло более 9 месяцев, следует начинать лечение препаратом Ксеплион в соответствии с инструкцией по применению данного лекарственного препарата. Перевод на препарат Тревикта можно осуществлять только после применения препарата Ксеплион в течение, по крайней мере, 4 месяцев.

Особые группы пациентов

Дети (до 18 лет)

Безопасность и эффективность применения препарата Тревикта у пациентов моложе 18 лет не изучалась. Применение препарата ТРЕВИКТА не рекомендуется у пациентов моложе 18 лет в связи с потенциально большей длительностью побочных действий по сравнению с препаратами с более коротким периодом действия. В клинических исследованиях палиперидона для приема внутрь не наблюдалось повышения частоты развития дистонии, гиперкинезии, тремора и паркинсонизма у подростков по сравнению со взрослыми пациентами.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

В клинические исследования было включено недостаточно пациентов в возрасте от 65 лет и старше, чтобы определить, отличается ли их ответ на терапию от более молодых пациентов. Имеющийся опыт клинического

применения не выявил различий в ответе между пожилыми и более молодыми пациентами.

Палиперидон в существенной степени выводится почками, клиренс палиперидона снижен у пациентов с нарушением функции почек. Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек рекомендуется та же доза препарата Тревикта, что и для более молодых пациентов с нормальной функцией почек. У пожилых пациентов функция почек может быть снижена, и на таких пациентов распространяются приведенные ниже рекомендации для пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата Тревикта у пациентов с нарушением функции почек систематически не изучалось. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (КК от 50 до 80 мл/мин) коррекция дозы производится на этапе инициирования терапии препаратом Ксеплион; дополнительной коррекции дозы препарата Тревикта не требуется. Перевод на терапию препаратом Тревикта с использованием дозы, в 3.5 раза превышающей дозу ранее применявшегося препарата Ксеплион, производится в соответствии с описанием выше. Максимальная рекомендуемая доза препарата Тревикта у пациентов с нарушением функции почек легкой степени составляет 350 мг.

Не рекомендуется применять препарат Тревикта у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (КК <50 мл/мин).

Нарушение функции печени

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

Другие особые категории пациентов

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

Переход с других антипсихотических препаратов

Препарат Тревикта можно применять только после применения препарата Ксеплион в течение, по крайней мере, 4 месяцев. В случае отмены препарата Тревикта необходимо учитывать длительность высвобождения активного компонента. Как и в случае с другими нейролептиками, следует периодически оценивать необходимость продолжения применения средств профилактики развития экстрапирамидных расстройств.

Переход с препарата Тревикта на препарат Ксеплион

Для перехода с препарата Тревикта на препарат Ксеплион данный препарат следует вводить в день, соответствующий введению следующей дозы препарата Тревикта, при этом необходимо использовать в 3.5 раза меньшую дозу в соответствии с таблицей 3. Далее введение препарат Ксеплион следует продолжать на ежемесячной основе.

Таблица 3. Схема перевода с препарата Тревикта на препарат Ксеплион (пересчет с использованием коэффициента 3.5.

Доза последней инъекции препарата Тревикта	**Доза препарата Ксеплион**
175 мг	50 мг
263 мг	75 мг
350 мг	100 мг
525 мг	150 мг
Инициация терапии согласно описанию в инструкции по применению препарата Ксеплион не требуется	

Переход с препарата Тревикта на палиперидон в таблетках пролонгированного действия для перорального применения

Для перехода с препарата Тревикта на таблетки палиперидона пролонгированного действия ежедневный прием этих таблеток следует начать через 3 месяца после последней инъекции препарата ТРЕВИКТА, переход осуществляется на протяжении следующих нескольких месяцев в соответствии с описанием в Таблице 4. В Таблице 4 содержатся режимы пересчета доз, которые позволяют достичь схожих концентраций палиперидона в плазме при приеме таблеток палиперидона пролонгированного действия 1 раз в сутки у пациентов с ранее достигнутым стабильным состоянием на различных дозах препарата Тревикта.

Таблица 4. Дозы препарата Тревикта и режимы приема палиперидона в таблетках пролонгированного действия, которые необходимы для обеспечения схожих концентраций палиперидона в плазме.

	Недели с момента последней инъекции препарата Тревикта		
	3 месяца - 18 недель	**18 - 24 недели**	**более 24 недель**
Доза последней инъекции препарата Тревикта	**Ежедневная доза палиперидона в форме таблеток пролонгированного действия**		
175 мг	3 мг	3 мг	3 мг
263 мг	3 мг	3 мг	6 мг
350 мг	3 мг	6 мг	9 мг
525 мг	6 мг	9 мг	12 мг

Следует индивидуально выбирать дозу палиперидона в таблетках пролонгированного действия с учетом причины перевода с препарата Тревикта, ответа на терапию палиперидоном в прошлом, тяжесть психотических симптомов и/или переносимость.

Инструкции по применению и обращению с препаратом

Вводить 1 раз в 3 месяца.

Перед инъекцией энергично встряхнуть шприц в течение не менее 15 секунд.

Только для внутримышечного введения. Не допускаются никакие другие пути введения.

Необходимо вводить препарат за одну инъекцию, запрещено делить дозу на несколько инъекций. Препарат должны вводить медицинские работники.

Препарат Тревикта предназначен только для внутримышечного введения. Препарат следует вводить медленно в глубокие слои мышцы, соблюдая меры предосторожности для того, чтобы избежать попадания препарата в кровеносный сосуд.

Препарат следует вводить 1 раз в 3 месяца.

Перед применением необходимо полностью прочитать инструкцию.

Следует оторвать этикетку с информацией от шприца и вложить ее в медицинскую карту пациента. Перед применением препарата Тревикта требуется более долгое и интенсивное встряхивание по сравнению с препаратом Ксеплион. Шприц требуется интенсивно встряхивать, держа кончик шприца вверх, в течение не менее 15 секунд не более чем за 5 минут до введения.

Тонкостенные безопасные иглы разработаны специально для инъекций препарата Тревикта, можно использовать только входящие в комплект иглы.

1. Выбор иглы

Выбор иглы определяется местом инъекции и массой пациента.

Инъекции в дельтовидную мышцу:
для пациента с массой тела менее 90 кг следует использовать иглу с розовой канюлей, 25 мм
для пациента с массой тела 90 кг и более следует использовать иглу с желтой канюлей, 51 мм

Инъекции в ягодичную мышцу
независимо от массы пациента следует использовать иглу с желтой канюлей, 51 мм.

2. Подготовка к инъекции

Держа кончик шприца вверх, необходимо интенсивно встряхивать шприц, расслабив кисть, в течение не менее 15 секунд для получения гомогенной суспензии.

Внимание: перед применением препарат Тревикта требуется более долгое и интенсивное встряхивание по сравнению с препаратом Ксеплион.

Сразу после встряхивания необходимо перейти к следующему этапу. Если до инъекции прошло более 5 минут, требуется вновь интенсивно встряхивать направленный вверх шприц в течение не менее 15 секунд для повторного получения суспензии.

Осмотр суспензии: после встряхивания шприца в течение 15 секунд следует осмотреть жидкость через окошко для оценки препарата. Суспензия должна быть однородной, молочно-белого цвета. Суспензия может содержать мелкие пузырьки воздуха.

Открыть пакет с иглой и снять колпачок: открыть пакетик с иглой, наполовину оторвав заднюю сторону упаковки. Положить пакет на чистую поверхность. После этого, удерживая шприц вертикально, повернуть, потянуть на себя и снять резиновый колпачок.

Взять упаковку с иглой: отогнать назад пластиковый чехол для шприца и заднюю часть упаковки. Затем крепко сжать защитный колпачок иглы через ее упаковку.

Прикрепить иглу: другой рукой, удерживая шприц за конус Люэра (место прикрепления иглы), прикрепить его к безопасной игле, аккуратно повернув шприц по часовой стрелке. Не снимать упаковку с иглы до тех пор, пока она не будет надежно закреплена на шприце.

Снять защитный колпачок с иглы: прямым движением снять защитный колпачок с иглы. Не поворачивать защитный колпачок, поскольку это может ослабить фиксацию иглы на шприце.

Удалить пузырьки воздуха: удерживая шприц вертикально, аккуратно постучать по нему для того, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх. Удалить воздух, аккуратно нажимая на поршень шприца до появления капли жидкости на

кончике иглы.

3. Инъекция

Ввести препарат: медленно ввести все содержимое шприца внутримышечно, в глубокие слои дельтовидной или ягодичной мышцы. Не допускаются никакие другие пути введения.

4. После инъекции

Зафиксировать иглу: после завершения инъекции большим пальцем или плоским предметом привести защиту иглы в рабочее положение. Игла считается зафиксированной после того, как прозвучит "щелчок".

Надлежащая утилизация: шприц и неиспользованные иглы необходимо утилизировать в контейнер для острых предметов.

Тонкостенные безопасные иглы разработаны специально для использования с препаратом Тревикта. Неиспользованные иглы следует утилизировать, их использование в будущем не допускается.

Побочное действие:

В данном разделе представлена информация о нежелательных реакциях. Нежелательные реакции - это нежелательные явления, которые на основании комплексной оценки имеющихся сведений расцениваются как с разумной вероятностью связанные с использованием палиперидона пальмитата. В отдельных случаях невозможно достоверно установить взаимосвязь с палиперидона пальмитатом. Кроме того, поскольку клинические исследования проводятся в различных условиях, частоту нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях, нельзя сравнивать с частотой в клинических исследованиях других препаратов, при этом они могут не отражать частоту соответствующих явлений в условиях реальной клинической практики.

Данные клинических исследований

Сведения, описанные в этом разделе, включают информацию из трех клинических исследований.

Одно исследование представляет собой долгосрочное рандомизированное исследование профилактики рецидивов с участием 506 пациентов с шизофренией, которые в открытую фазу получали терапию препаратом Ксеплион; из них 379 пациентов впоследствии в открытую фазу получили одну инъекцию препарата Тревикта. В двойную слепую плацебо-контролируемую фазу 160 пациентов были рандомизированы в группу, получившую не менее одной инъекции препарата Тревикта, 145 пациентов - в группу плацебо. Средняя длительность применения препарата в двойную слепую фазу была равна 150 (стандартное отклонение 79) дней в группе плацебо и 175 (стандартное отклонение 90) дней в группе препарата Тревикта.

Во втором длительном двойном слепом с активным контролем исследовании не меньшей эффективности с участием 1429 пациентов с острым заболеванием пациенты были рандомизированы в группу, продолжившую получать препарат Ксеплион, и в группу, переведенную на препарат Тревикта, в течение 48 недель. Средняя длительность применения препарата в фазу двойной слепой терапии была равна 295 (стандартное отклонение 88) дней в группе препарата Тревикта и 287 (стандартное отклонение 96) дней в группе препарата Ксеплион.

Кроме того, было проведено исследование 1 фазы, в котором 308 пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством получили однократную инъекцию препарата Тревикта в сочетании с прочими пероральными антипсихотическими препаратами.

Большинство нежелательных реакций было легкими или средней тяжести.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в длительном исследовании профилактики рецидивов, представлены в Таблице 5. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными в этом исследовании, были реакции в месте введения, увеличение массы тела, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, акатизия и паркинсонизм.

5.1% пациентов прервали терапию в открытую фазу из-за возникших побочных явлений. В двойную слепую фазу в связи с побочными явлениями терапию прервал 1 пациент, получавший плацебо; ни один из пациентов, получавших препарат Тревикта, не прервал терапию. Профиль безопасности препарата Тревикта оказался схож с таковым у препарата Ксеплион.

Таблица 5. Нежелательные реакции, идентифицированные при применении препарата Тревикта в длительном исследовании профилактики рецидивов у пациентов с шизофренией.

	Открытый период	**Двойной слепой период**	
	Ксеплион[a]	**Плацебо**	**Тревикта**
Системно-органный класс	**N=506** **n (%)[c]**	**(N=145)** **n (%)[c]**	**(N=160)** **n (%)[c]**
Инфекции и инвазии			
Инфекция верхних дыхательных путей[b]	26 (5.1)	6 (4.1)	16 (10.0)
Инфекция мочевыводящих	2 (0.4)	2 (1.4)	5 (3.1)

путей			
Нарушения со стороны метаболизма и питания			
Гипергликемия	0	7 (4.8)	3 (1.9)
Гиперинсулинемия	0	1 (0.7)	1 (0.6)
Увеличение массы тела[b]	52 (10.3)	5 (3.4)	14 (8.8)
Психические нарушения			
Тревожность	44 (8.7)	16 (11.0)	13 (8.1)
Нарушения со стороны нервной системы			
Акатизия[b]	23 (4.5)	3 (2.1)	8 (5.0)
Дискинезия	1 (0.2)	2 (1.4)	1 (0.6)
Дистония[b]	6 (1.2)	0	1 (0.6)
Головная боль	33 (6.5)	6 (4.1)	14 (8.8)
Паркинсонизм[b]	23 (4.5)	0	7 (4.4)
Сонливость[b]	20 (4.0)	0	1 (0.6)
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы			
Тахикардия[b]	8 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
Ортостатическая гипотензия	2 (0.4)	0	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Тошнота	11 (2.2)	0	2 (1.3)
Рвота	9 (1.8)	0	0
Нарушения со стороны половой системы и молочных желез			
Аменорея	6 (1.2)	0	1 (0.6)
Галакторея	4 (0.8)	0	0
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Реакция в месте введения[b]	62 (12.3)	0	5 (3.1)

[a] в открытую фазу пациенты получали несколько доз препарата Ксеплион с последующим однократным введением препарата Треквита до рандомизации в группы получения плацебо или препарата Треквита в последующую двойную слепую фазу.

[b]термин "тахикардия" включает тахикардию, синусовую тахикардию.
Термин "реакции в месте введения" включает реакции в месте введения, эритему в месте инъекции, экстравазацию в месте введения, уплотнение в месте введения, воспаление в месте введения, объемное образование в месте введения, узелок в месте введения, боль в месте введения, отечность в месте введения.
Термин "увеличение массы тела" включает увеличение массы тела, увеличение окружности талии.
Термин "инфекции верхних дыхательных путей" включает инфекцию верхних дыхательных путей, назофарингит, фарингит, ринит.
Термин "сонливость" включает сонливость, седацию.
Термин "акатизия" включает акатизию, беспокойство.
Термин "паркинсонизм" включает паркинсонизм, ригидность по типу зубчатого колеса, слюнотечение, экстрапирамидные расстройства, гипокинезию, ригидность мышц, напряженность мышц, скелетно-мышечную скованность, гиперсекрецию слюны.
Термин "дистония" включает дистонию, блефароспазм.

[c] Частота основана на количестве пациентов с по крайней мере одним нежелательным явлением, а не на количестве явлений.

Данные других клинических исследований

Палиперидона пальмитат гидролизуется до палиперидона. Палиперидон - активный метаболит рисперидона, таким образом, профили нежелательных реакций рисперидона и палиперидона (включая как пероральные, так и инъекционные лекарственные формы) взаимосвязаны. Этот подраздел включает дополнительные нежелательные реакции, которые отмечались в клинических исследованиях палиперидона и/или рисперидона.

Ниже приведены нежелательные реакции, идентифицированные в клинических исследованиях препарата Треквита, не включенные в Таблицу 5.

Инфекции и инвазии: акародерматит, бронхит, воспаление подкожной жировой клетчатки, цистит, инфекция уха, инфекция глаза, грипп, онихомикоз, пневмония, инфекция дыхательных путей, синусит, подкожный абсцесс, тонзиллит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, нейтропения, снижение числа белых кровяных телец.

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны эндокринной системы: наличие глюкозы в моче, гиперпролактинемия.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови, снижение аппетита, повышение аппетита, полидипсия, снижение массы тела[a].

Психические нарушения: возбуждение[a], аноргазмия, эмоциональная уплощенность, депрессия[a], бессонница[a], снижение либидо, нервозность, ночные кошмары, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы: церебральная ишемия, расстройство внимания, головокружение,

постуральное головокружение, дизартрия, гипестезия, парестезия, психомоторная гиперактивность, обморок, поздняя дискинезия, тремор[a].

Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит, сухость глаз, глаукома, повышенное слезотечение, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: боль в ухе, звон в ушах, вертиго.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: атриовентрикулярная блокада, брадикардия, нарушение проводимости, отклонения на ЭКГ, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, учащенное сердцебиение, синдром постуральной ортостатической тахикардии, гипертензия[a], гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение, заложенность носа, боль в ротоглотке, застойные явления в дыхательных путях.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: дискомфорт в области живота, боль в животе, хейлит, запор[a] , диарея[a], сухость во рту, диспепсия, дисфагия, метеоризм, гастроэнтерит, зубная боль[a].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности у-глутамилтрансферазы, повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: акне, лекарственная сыпь, сухость кожи, экзема, эритема, зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: артралгия, боль в спине[a], повышение активности креатинфосфокиназы крови, скованность суставов, опухание суставов, спазмы мышц, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль[a], боль в шее.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: дизурия, поллакиурия, недержание мочи.

Нарушения со стороны половой системы и молочных желез: дискомфорт в области молочных желез, увеличение молочных желез, боль в молочных железах, нарушение эякуляции, эректильная дисфункция, гинекомастия, нарушение менструального цикла[b], сексуальная дисфункция.

Общие нарушения и состояния со стороны области введения препарата: астения, повышение температуры тела, дискомфорт в области грудной клетки, боль в грудной клетке, озноб, синдром отмены, отек лица, усталость[a], нарушение походки, недомогание, отеки[b], лихорадка.

Травмы, отравления и осложнения процедур: падение.

[a] сообщалось у > 2 % пациентов, получавших препараты Треквита или Ксеплион.

[b] термин "отеки" включает генерализованные отеки, периферические отеки, отеки с образованием ямки при надавливании. Термин "нарушения менструального цикла" включает нерегулярные менструации, олигоменорею.

Ниже приведены другие **нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях палиперидона (препарата Ксеплион и палиперидона для приема внутрь) и рисперидона, и не наблюдавшиеся в клинических исследованиях препарата Тревикта.**

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: повышение количества эозинофилов.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы: нарушение равновесия, судороги[a], нарушение координации, снижение уровня сознания, диабетическая кома, дрожание головы, потеря сознания, злокачественный нейролептический синдром, отсутствие ответа на стимулы, брадикинезия, инсульт, гипертония, летаргия, оромандибулярная дистония, паркинсоническая походка, преходящее нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны органа зрения: нарушение движений глазного яблока, круговые движения глазного яблока, гиперемия глаза, светобоязнь, окулогирный кризис.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: блокада пучка Гиса, синусовая аритмия, приливы, ишемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: дисфония, гипервентиляция, аспирационная пневмония, застойные явления в легких, влажные хрипы, свистящее дыхание.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: недержание стула, фекалома, обструкция кишечника, отечность языка, боль в верхней части живота, непроходимость тонкой кишки.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: перхоть, гиперкератоз, себорейный дерматит, обесцвечивание кожи, генерализованный зуд, папулезная сыпь.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нарушение позы, рабдомиолиз, боль в мышцах, боль в конечности, мышечные судороги, ригидность затылочных мышц, кривошея, тризм.

Нарушения со стороны половой системы и молочных желез: нагрубание молочных желез, выделения из влагалища, выделения из молочных желез, задержка менструаций, нерегулярные менструации, болезненная чувствительность молочных желез, ретроградная эякуляция.

Общие нарушения и состояния со стороны области введения препарата: снижение температуры тела, уплотнение, жажда, периферический отек.

[а]Термин "судороги" включает судорожные припадки типа grand mal.

Явления, представляющие особый интерес для данного класса препаратов

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС). Результаты двойной слепой плацебо- контролируемой фазы долгосрочного исследования профилактики рецидивов свидетельствуют о том, что в группе препарата Тревикта наблюдалось повышение частоты связанных с экстрапирамидными симптомами нежелательных явлений по сравнению с группой плацебо (13 пациентов [8.1%] и 5 пациентов [3.4%] соответственно). Для оценки ЭПС использовали ряд методов: (1) шкалу Симпсона-Ангуса (SAS) для оценки паркинсонизма, (2) шкалу оценки акатизии Барнса (BAS), (3) шкалу оценки аномальных (патологических) непроизвольных движений (AIMS) , которая оценивает дискинезию, (4) использование антихолинергических препаратов для терапии ЭПС, (5) частоту спонтанных сообщений об ЭПС. Оценка экстрапирамидных симптомов включала сводный анализ следующих групп симптомов: дискинезия, дистония, гиперкинезия, паркинсонизм и тремор.

Оценка частоты экстрапирамидных симптомов с использованием шкал оценки и на предмет применения антихолинергических препаратов

	Доля пациентов		
	Открытая фаза палиперидона пальмитат[а]	**Двойная слепая фаза**	
	(N = 506) %	**Плацебо (N = 145) %**	**Треквита (N = 160) %**
Паркинсонизм[б]	6	3	6
Акатизия[в]	3	1	4
Дискинезия[г]	1	3	3
Применение антихолинергических препаратов[д]	11	9	11

[а] в открытую фазу пациенты получали несколько доз препарата Ксеплион с последующим однократным введением препарата Треквита.
[б]доля пациентов с баллом по шкале SAS > 0,3 на протяжении всего времени
[в]доля пациентов с баллом по шкале BAS ≥ 2 на протяжении всего времени
[г]доля пациентов с баллом по шкале AIMS ≥ 3 по любому из первых 7 пунктов или ≥ 2 по 2-м или более из первых 7

Нежелательные реакции, связанные с ЭП

	Доля пациентов		
	Открытая фаза палиперидона пальмитат[а]	**Двойная слепая фаза**	
	(N = 506), %	**Плацебо (N = 145), %**	**Треквита (N = 160), %**
Суммарная доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные реакции, связанные с ЭПС	10	3	8
Паркинсонизм	4	0	4
Гиперкинезия	5	2	5
Тремор	2	0	1
Дискинезия	<1	1	1
Дистония	1	0	1

[а] В открытую фазу пациенты получали несколько доз препарата Ксеплион с последующим однократным введением препарата Треквита.
Группа паркинсонизма включает паркинсонизм, ригидность по типу зубчатого колеса, слюнотечение, экстрапирамидные расстройства, гипокинезию, ригидность мышц, напряженность мышц, скелетно-мышечную скованность.
Группа гиперкинезии включает акатизию, беспокойное состояние.
Группа дистонии включает дистонию, блефароспазм, мышечные спазм

После инъекции препарата Треквита в открытую фазу у 12 пациентов (3.2%) были отмечены экстрапирамидные симптомы, проявившиеся впервые или в более тяжелой степени, причем явления из группы гиперкинезии (1.6 %) и паркинсонизма (1.3 %) отмечались наиболее часто. Один пациент прервал терапию в открытую фазу из-за беспокойного состояния. Оценка времени до проявления ЭПС в ходе двойной слепой фазы не показала группирования этих явлений; можно было ожидать, что такое группирование будет связано с пиковой концентрацией палиперидона в плазме в группе плацебо.

Дистония. Симптомы дистонии, длительного аномального сокращения групп мышц, могут возникать у восприимчивых пациентов в течение первых нескольких дней лечения. Симптомы дистонии включают спазм мышц шеи, иногда прогрессирующий до стеснения в горле, затрудненность глотания, затрудненность дыхания, выпячивание языка. Данные симптомы могу возникать при применении низких доз, тем не менее они возникают чаще и в более тяжелой степени при применении более высоких доз антипсихотиков 1-го поколения. Более высокий риск

острой дистонии наблюдается у мужчин и более молодых пациентов.

Боль и реакции в месте введения. Краснота и припухлость отмечены не более чем у 2% пациентов обеих групп в ходе двойной слепой фазы долгосрочного исследования профилактики рецидивов и были классифицированы как явления легкой степени (по 4-балльной шкале, где 0 = отсутствие, 1 = легкая, 2 = средняя, 3 = тяжелая степень). Ни в одной из групп в ходе двойной слепой фазы не было отмечено уплотнений в месте введения, ни один из пациентов не прервал терапию в связи с введением препарата Треквита.

Оценка боли в месте введения пациентами была близка в группах плацебо и препарата Треквита в ходе двойной слепой фазы.

Оценка боли в месте введения пациентами в ходе клинического исследования I фазы с введением разовой дозы препарата Ксеплион позволила изучить изменение боли в месте введения со временем. Остаточная боль обострялась через 1 или 6 ч после введения, после чего снижалась в течение 3 дней. Инъекции в дельтовидную мышцу были более болезненными по сравнению с инъекциями в ягодичную мышцу, хотя все оценки боли были ниже 10 баллов по 100-балльной шкале.

Увеличение массы тела. В двойной слепой плацебо-контролируемой фазе долгосрочного исследования профилактики рецидивов патологическое увеличение массы тела ≥ 7% от исходной оценки периода двойной слепой фазы до его окончания сообщалось у 15 пациентов (10%) в группе препарата Треквита и 1 пациента (1%) в группе плацебо. Наоборот, патологическое снижение массы тела ≥ 7% от исходной оценки периода двойной слепой фазы до его окончания сообщалось у 2 пациентов (1%) в группе препарата Треквита и 12 пациентов (8%) в группе плацебо. Среднее изменение массы тела от исходной оценки периода двойной слепой фазы до его окончания составило +0.94 кг и –1.28 кг для препарата Треквита и плацебо соответственно.

Лабораторные показатели: пролактин сыворотки. В ходе двойной слепой плацебо-контролируемой фазы долгосрочного исследования профилактики рецидивов повышение концентрации пролактина относительно референтных значений (> 13.13 нг/мл у мужчин и > 26.72 нг/мл у женщин) было отмечено с большей частотой у мужчин и женщин, принимавших препарат Тревикта, по сравнению с группой плацебо (9% против 3% и 5% против 3% соответственно). В группе препарата Тревикта среднее изменение от исходной оценки периода двойной слепой фазы до его окончания составило +2.90 нг/мл для мужчин (против 10.26 нг/мл в группе плацебо) и +7.48 нг/мг для женщин (против – 32.93 нг/мл в группе плацебо). У одной женщины (2.4%) из группы препарата Треквита наблюдалась аменорея, в то время как в группе плацебо не было отмечено побочных явлений, потенциально связанных с концентрацией пролактина. Среди мужчин обеих групп не наблюдалось побочных явлений, потенциально связанных с концентрацией пролактина.

Пострегистрационные данные

Помимо нежелательных реакций, сообщенных в ходе клинических исследований и перечисленных выше, следующие нежелательные реакции наблюдались во время пострегистрационного применения палиперидона и / или рисперидона.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: *очень часто* (≥ 10%), *часто* (≥ 1% и < 10%), *нечасто* (≥ 0.1% и < 1%), *редко* (≥ 0.01% и < 0.1%) и *очень редко* (< 0.01%, включая единичные случаи).

В таблице 6 представлены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе пострегистрационного наблюдения за применением палиперидона и / или рисперидона. Приведенные частоты определены на основании частоты спонтанных сообщений об использовании палиперидона и на основании клинических исследований с использованием инъекционных лекарственных форм палиперидона.

Таблица 6. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе пострегистрационного наблюдения за применением палиперидона и/или рисперидона.

	Частота спонтанных сообщений	**Частота в клинических исследованиях**
Системно-органный класс		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
агранулоцитоз	очень редко	неизвестно
тромбоцитопения	очень редко	нечасто
Нарушения со стороны эндокринной системы		
неадекватная секреция антидиуретического гормона	неизвестно	редко
Нарушения со стороны метаболизма и питания		
сахарный диабет	очень редко	нечасто[a]
диабетический кетоацидоз	очень редко	редко
гипогликемия	очень редко	редко
водная интоксикация	неизвестно	неизвестно
Психические нарушения		
мания	очень редко	редко
Нарушения со стороны нервной системы		
дисгевзия	очень редко	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения		
интраоперационный синдром дряблой радужки	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		

фибрилляция предсердий	очень редко	редко
тромбоз вен	очень редко	редко
тромбоэмболия легочной артерии	очень редко	неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		
синдром апноэ во сне	очень редко	редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
панкреатит	очень редко	редко
кишечная непроходимость	очень редко	неизвестно
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
желтуха	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
ангионевротический отек	редко	неизвестно
алопеция	очень редко	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
задержка мочи	очень редко	редко
Беременность, роды и перинатальные состояния		
синдром отмены у новорожденных	очень редко	неизвестно
Нарушения со стороны половой системы и молочных желез		
приапизм	очень редко	неизвестно
Общие нарушения и реакции в месте введения		
гипотермия	очень редко	редко
абсцесс в месте введения	очень редко	редко
воспаление подкожной жировой клетчатки в месте введения	очень редко	редко
гематома в месте введения	очень редко	редко
киста в месте введения	неизвестно	редко
некроз в месте введения	неизвестно	неизвестно
язва в месте введения	неизвестно	неизвестно

[a] В плацебо-контролируемых клинических исследованиях препарата Ксеплион сахарный диабет наблюдался с частотой 0.32% в группе пациентов, получавших препарат, по сравнению с частотой 0.39% в группе плацебо. В ходе двойной слепой плацебо-контролируемой фазы долгосрочного исследования профилактики рецидивов с препаратом Треквита сахарный диабет наблюдался с частотой 0.6% в группе пациентов, получавших препарат, по сравнению с частотой 0% в группе плацебо. Суммарная частота возникновения сахарного диабета у всех пациентов, рассчитанная исходя из результатов всех клинических исследований, составила 0.63 %.

Помимо указанных выше, во время пострегистрационного применения палиперидона и/или рисперидона отмечалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

В очень редких случаях в ходе пострегистрационного применения у пациентов, ранее получавших пероральные препарата рисперидона или палиперидона, отмечены случаи анафилактических реакций после введения препарата Ксеплион.

Передозировка:

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

Симптомы. Известно ограниченное число случаев передозировки палиперидоном. Среди немногочисленных случаев, зарегистрированных в ходе дорегистрационных исследований палиперидона для приема внутрь, максимальный прием по оценкам составил 405 мг. Наблюдаемые признаки и симптомы включали экстрапирамидные симптомы и неустойчивость походки. Другие ожидаемые признаки и симптомы соответствуют усилению известного фармакологического действия палиперидона, т.е. сонливость, заторможенность, тахикардия, снижение артериального давления, удлинение интервала QT. При передозировке перорального палиперидона были отмечены полиформная желудочковая тахикардия типа "пируэт" и фибрилляция желудочков. В случае острой передозировки следует учитывать возможность получения пациентами нескольких препаратов.

Лечение. При оценке потребности в лечении и восстановлении пациентов следует учитывать длительное высвобождение активного вещества и большой период полувыведения палиперидона. Специфического антидота для палиперидона не существует. Следует осуществлять общие поддерживающие меры, обеспечить и поддерживать проходимость дыхательных путей, достаточную вентиляцию легких и насыщение крови кислородом. Следует немедленно начать контроль функции сердечно-сосудистой системы, включая постоянный мониторинг ЭКГ, для выявления возможной аритмии. В случае снижения артериального давления крови и циркуляторного коллапса следует предпринимать соответствующие меры, например, внутривенное введение растворов и/или симпатомиметиков. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов применяют антихолинергические препараты. Следует тщательно контролировать состояние пациента до его восстановления.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

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

Если женщина принимала антипсихотические препараты (включая палиперидон) в третьем триместре беременности, у новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены различной степени тяжести. Эти симптомы могут включать ажитацию, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Следует контролировать состояние новорожденных на предмет возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены и оказывать им соответствующую медицинскую помощь. У некоторых новорожденных симптомы проходят в течение нескольких дней или часов без специфического лечения, некоторым может потребоваться длительная госпитализация. Поскольку палиперидон обнаруживался в плазме крови в течение 18 месяцев с момента однократной инъекции препарата Тревикта, следует принимать во внимание длительность действия препарата, т. к. новорожденные могут подвергаться риску воздействия препарата Тревикта, принятого до беременности или в первом или втором триместре.

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

Необходимо информировать беременных женщин о потенциальных рисках для плода. Влияние препарата Тревикта на риск развития серьезных врожденных дефектов и выкидышей неизвестны.

Грудное вскармливание

В исследованиях применения палиперидона у животных и рисперидона у людей обнаружено выведение палиперидона с грудным молоком, поэтому женщины, получающие препарат Тревикта, не должны кормить детей грудью. Поскольку палиперидон обнаруживался в плазме крови в течение 18 месяцев с момента однократной инъекции препарата Тревикта, следует принимать во внимание длительность действия препарата, т. к. грудные дети могут подвергаться риску воздействия препарата Тревикта, принятого задолго до начала грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

Способность препарата Тревикта влиять на другие препараты

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

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

Учитывая действие палиперидона на ЦНС, следует с осторожностью применять препарат Тревикта в комбинации с другими лекарственными средствами центрального действия и алкоголем. Палиперидон может ослаблять эффект леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. При одновременном применении следует контролировать состояние пациента.

Из-за способности препарата Треикта вызывать ортостатическую гипотензию может наблюдаться аддитивное усиление этого эффекта при применении препарата совместно с другими препаратами, обладающими такой способностью. У пациентов, склонных к гипотензии, следует проводить наблюдение за ортостатическими физиологическими показателями.

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

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

Фармакокинетическое взаимодействие между препаратом Тревикта и литием маловероятно.

Способность других препаратов влиять на препарат Тревикта

Клинически важных взаимодействий между палиперидоном и лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами системы цитохрома P450, не ожидается. Палиперидон не является субстратом изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5. Это позволяет предположить слабую вероятность взаимодействия с ингибиторами и индукторами этих изоферментов. Хотя исследования *in vitro* показывают возможность минимального участия изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, в настоящее время нет данных о том, что эти ферменты могут играть существенную роль в метаболизме палиперидона *in vivo* . Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что палиперидон является субстратом P- гликопротеина.

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

Одновременное применение палиперидона и сильных индукторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может приводить к снижению концентрации палиперидона в плазме. По возможности следует избегать применения одновременного применения палиперидона и сильных индукторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Если применение сильных индукторов необходимо, следует рассмотреть возможность перевода пациента на таблетки палиперидона с замедленным высвобождением. Прием палиперидона с длительным высвобождением активного компонента (1 раз в день) перорально одновременно с карбамазепином (200 мг 2 раза в день) приводил к снижению средней C max и AUC палиперидона примерно на 37 %. Это снижение в значительной степени обусловлено увеличением почечного клиренса палиперидона на 35 %, вероятно, за счет активации почечного P-гликопротеина карбамазепином. Очень небольшое уменьшение количества препарата, выводимого через почки в неизмененном виде, позволяет предположить, что карбамазепин лишь слабо влияет на метаболизм в печени или биодоступность палиперидона. При начале применения карбамазепина дозу препарата Тревикта следует пересмотреть и, при необходимости, увеличить. Наоборот, при отмене карбамазепина дозу препарата Тревикта следует пересмотреть и, при необходимости, уменьшить. Следует принимать во внимание длительность действия препарата Тревикта.

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

При одновременном назначении перорального палиперидона пролонгированного действия в дозе 12 мг 1 раз в день и таблеток пролонгированного действия натрия дивалпроекса (2 таблетки по 500 мг 1 раз в день) наблюдалось увеличение C_{max} и AUC палиперидона примерно на 50%, вероятно, в результате увеличения абсорбции препарата при пероральном приеме. Поскольку не наблюдалось значительного влияния на общий клиренс, не ожидается клинически значимого взаимодействия между дивалпроексом натрия, таблетки длительного высвобождения, и препаратом Тревикта. Исследований данного взаимодействия с препаратом Тревикта не проводилось.

Применение препарата Тревикта совместно с рисперидоном или с пероральной формой палиперидона

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

Фармакокинетическое взаимодействие лития и палиперидона маловероятно.

Особые указания и меры предосторожности:

Повышенная смертность среди пожилых пациентов с психозом на фоне деменции

Препарат Тревикта не изучался у пожилых пациентов с деменцией.

Пожилые пациенты с психозом на фоне деменции, принимающие антипсихотики, имеют повышенный риск смерти. Перекрестный анализ результатов исследований показал повышенную смертность пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные нейролептики, в том числе рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, по сравнению с плацебо. Среди пациентов, получавших рисперидон и плацебо, смертность составляла соответственно 4% и 3.1%. Анализ 17 плацебо-контролируемых клинических исследований выявил повышение риска смерти у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики, в 1.6-1.7 раз по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. В течение типичного 10-недельного контролируемого исследования среди пациентов, принимающих препарат и плацебо, смертность составила 4.5% и 2.6%. Несмотря на то, что причины смерти были разнообразными, большинство из них имели сердечно-сосудистую (напр., сердечная недостаточность, внезапная смерть) или инфекционную (напр., пневмония) природу. Наблюдательные исследования позволяют предположить, что типичные нейролептики, подобно атипичным антипсихотикам, могут увеличивать смертность. Неясно, насколько повышение

смертности в наблюдательных исследованиях связано с приемом антипсихотиков, а не с другими характеристиками пациентов. Препарат Тревикта не показан для лечения психоза на фоне деменции.

Нарушения мозгового кровообращения, в т.ч. инсульт, у пожилых пациентов с психозом на фоне деменции

В плацебо-контролируемых исследованиях обнаружена повышенная частота нарушений мозгового кровообращения (преходящих и инсульта), в т.ч. со смертельным исходом, у пожилых пациентов с деменцией, получавших некоторые атипичные нейролептики, в т.ч. рисперидон, арипипразол и оланзапин, по сравнению с применением плацебо. Исследований перорального палиперидона, препаратов Ксеплион и Тревикта у пожилых пациентов с деменцией не проводилось, данные препараты не показаны для лечения психоза на фоне деменции.

Злокачественный нейролептический синдром

При применении нейролептиков, в т.ч. палиперидона, зарегистрировано развитие потенциально летального симптомокомплекса, иногда называемого злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС), и характеризуемого гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или кровяное давление, тахикардия, диафорез, сердечная аритмия), нарушением сознания. Кроме того, могут наблюдаться повышение концентрации креатинфосфокиназы сыворотки крови, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность.

Диагностическая оценка пациентов с данным синдромом затруднена. При постановке диагноза важно идентифицировать случаи, в которых клинические проявления включают серьезные медицинские заболевания (например, пневмония, системная инфекция и др.) и нелеченые или неадекватно пролеченные экстрапирамидные симптомы. Другими важными предположениями при дифференциальной диагностике являются центральная антихолинергическая токсичность, перегрев организма, лекарственная лихорадка и первичная патология центральной нервной системы.

В случае развития ЗНС следует:
(1) немедленно отменить нейролептики и другие препараты, не существенные для сопутствующей терапии;
(2) проводить интенсивное симптоматическое лечение и медицинское наблюдение за пациентом;
(3) проводить лечение сопутствующих медицинских состояний при наличии специфического лечения. Единое мнение о специфическом фармакологическом лечении несложных случаев ЗНС отсутствует.

Если после восстановления от ЗНС пациенту необходим прием нейролептика, следует тщательно наблюдать за возобновлением терапии, поскольку сообщается о повторных случаях ЗНС.

Интервал QT

Палиперидон вызывает небольшое увеличение корригированного интервала QT (QTc). Следует избегать одновременного применения палиперидона и лекарственных препаратов, которые могут приводить к удлинению интервала QTc, таких как антиаритмические препараты класса 1A (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол), антипсихотические препараты (хлорпромазин, тиоридазин), антибиотики (гатифлоксацин, моксифлоксацин) и др. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Тревикта у пациентов с сердечными аритмиями в анамнезе или с врожденным удлинением интервала QT.

Некоторые состояния, в частности брадикардия, гипокалиемия, гипомагниемия, одновременное применение других препаратов, которые могут приводить к удлинению интервала QTc, а также врожденное удлинение интервала QT могут повышать риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" и/или внезапной смерти при одновременном применении с препаратами, которые могут приводить к удлинению интервала QTc.

Влияние палиперидона на интервал QT оценивали в двойной слепом, активно-контролируемом (моксифлоксацин, разовая доза 400 мг) многоцентровом исследовании применения перорального палиперидона у взрослых пациентов, в 4-х исследованиях эффективности и в одном исследовании применения препарата Ксеплион для поддерживающей терапии.

В первом исследовании (n=141) при применении 8 мг перорального палиперидона немедленного высвобождения (n=50) наблюдалось увеличение QTcLD (интервал QT, корригированный в соответствии с частотой сердечных сокращений с использованием популяционно специфического линейного метода) на 12.3 мсек в день 8 через 1.5 ч после принятой дозы. Средняя стационарная пиковая концентрация в плазме после применения 8 мг перорального палиперидона немедленного высвобождения (C_{max} = 113 нг/мл) была примерно в 2 раза выше концентрации в плазме после приема препарата Треквита в максимальной дозе 525 мг, введенной в дельтовидную мышцу (медиана C_{max}= 56 нг/мл). В том же исследовании при применении 4 мг перорального палиперидона немедленного высвобождения стационарная C_{max} составила 35 нг/мл, при этом наблюдалось увеличение QTcLD на 6.8 мсек в день 2 через 1.5 часа после принятой дозы.

В 4-х исследованиях эффективности препарата Ксеплион ни у одного из пациентов не наблюдалось изменения QTcLD более чем на 60 мсек, ни у одного из пациентов QTcLD не превысила 500 мсек ни в какое время. В исследовании поддерживающей терапии ни у одного из пациентов не наблюдалось изменения QTcLD более чем на 60 мсек, у 1 пациента QTcLD составила 507 мсек (корригированный интервал QT, рассчитанный по формуле Базетта (QTcB), составил 483 мсек); у этого же пациента частота сердечных сокращений составляла 45 ударов в минуту.

В долгосрочном исследовании применения препарата Тревикта для поддерживающей терапии шизофрении у 1 пациента (< 1%) было отменено повышение QTcLD более чем на 60 мсек в отрытую фазу, ни у одного из пациентов не наблюдалось изменения QTcLD более чем на 60 мсек после применения препарата Треквита в двойную слепую фазу,

ни у одного из пациентов QTcLD не превысила 480 мсек ни в какое время.

Поздняя дискинезия

Применение препаратов, обладающих свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, сопровождается развитием поздней дискинезии, характеризующейся ритмичными, непроизвольными движениями, главным образом языка и/или лицевых мышц.

Синдром потенциально необратимых, непроизвольных, дискинетических движений может развиться при применении антипсихотиков. Несмотря на то, что распространенность синдрома выше у пожилых пациентов, особенно пожилых женщин, невозможно предсказать, у каких именно пациентов синдром проявится. Неизвестно, различаются ли антипсихотики по способности вызывать позднюю дискинезию.

Несмотря на то, что риск развития поздней дискинезии и вероятность того, что она станет необратимой, увеличивается по мере увеличения длительности лечения и суммарной принятой дозы антипсихотика, синдром может развиться и после относительно короткого периода лечения низкими дозами, хотя такие случаи нечасты.

Терапия поздней дискинезии неизвестна, но при отмене антипсихотика синдром может частично или полностью прекратиться. Применение антипсихотика само по себе может подавить (или частично подавить) признаки и симптомы синдрома поздней дискинезии и таким образом замаскировать вышеупомянутые процессы. Влияние подавления симптоматики на долгосрочное течение синдрома неизвестно.

Следует назначать препарат Треквита таким образом, чтобы минимизировать вероятность возникновения поздней дискинезии. Длительная терапия антипсихотиками должна быть отложена у пациентов с другими хроническими заболеваниями, отвечающими на прием антипсихотиков. У пациентов, требующих длительного лечения, следует использовать минимальные дозы при минимальной длительности терапии, обеспечивающие удовлетворительный клинический ответ. Следует периодически оценивать необходимость продолжения терапии.

При появлении симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность отмены всех нейролептиков, включая препарат Треквита. Следует принимать во внимание длительность действия препарата Треквита. Некоторым пациентам может требоваться лечение препаратом Треквита, несмотря на возникновение синдрома.

Метаболические нарушения

Гипергликемия и сахарный диабет. При лечении антипсихотиками наблюдались гипергликемия и сахарный диабет, в некоторых случаях приводящий к кетоацидозу, гиперосмолярной коме или смерти. Большая часть таких случаев наблюдалась в пострегистрационных и эпидемиологических исследованиях. Случаи гипергликемии и сахарного диабета была зарегистрированы и при применении препарата Треквита. Установление взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и нарушением обмена глюкозы осложнено повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией и распространенностью сахарного диабета в общей популяции. Учитывая эти факторы, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и развитием побочных действий, связанных с гипергликемией, установлена не полностью. Однако результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить повышенный риск побочных реакций, связанных с гипергликемией, у пациентов, получающих лечение атипичными нейролептиками.

Пациентов с диагнозом "сахарный диабет", которые начинают применять атипичные антипсихотики, необходимо регулярно проверять на предмет ухудшения контроля концентрации глюкозы. У пациентов с факторами риска сахарного диабета (ожирение, сахарный диабет в семейном анамнезе), которые начинают применять атипичные антипсихотики, в начале лечения и периодически во время лечения необходимо проводить анализ концентрации глюкозы в крови натощак. У всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии и сахарного диабета, таких как полидипсия, полиурия, полифагия, слабость. У пациентов, у которых во время лечения атипичными антипсихотиками появились симптомы гипергликемии, необходимо проводить анализ концентрации глюкозы в крови натощак. В некоторых случаях гипергликемия разрешалась при отмене атипичных антипсихотиков, однако некоторым пациентам потребовалось продолжение противодиабетической терапии, несмотря на отмену антипсихотика.

Ниже приведены данные, полученные в ходе долгосрочного клинического исследования применения препарата Треквита для поддерживающей терапии шизофрении.

	Открытая фаза Палиперидона пальмитат[a] (относительно исходного уровня в открытую фазу)	**Двойная слепая фаза (относительно исходного уровня в двойную слепую фазу)**	
		Плацебо	**Тревикта**
	Среднее изменение относительно исходного уровня (мг/дл)		
	n = 397	**n = 120**	**n = 138**
Концентрация глюкозы в сыворотке (изменение относительно исходного уровня)	1.2	-1.6	-1.2
Концентрация глюкозы в сыворотке (норма - менее 100 мг/дл, повышенный уровень - более 126 мг/дл)	2.3% (9/397)	2.3% (3/128)	4.1% (6/148)
[a] в ходе открытой фазы пациенты получали несколько доз препарата Ксеплион, а затем одну дозу препарата			

Тревикта

Дислипидемия

У пациентов, получающих лечение атипичными антипсихотиками, наблюдались нежелательные липидные изменения.

Ниже приведены данные, полученные в ходе долгосрочного клинического исследования применения препарата Тревикта для поддерживающей терапии шизофрении.

	Открытая фаза (относительно **исходного уровня уровня в открытую фазу**		**Двойная слепая фаза (относительно исходного уровня в двойную слепую фазу)**	
	Палиперидона пальмитат[a]		**Плацебо**	**Тревикта**
	Среднее изменение относительно исходного уровня (мг/дл)			
Холестерин	n = 400		n = 120	n = 138
изменение относительно исходного уровня	0.5		-0.4	0.9
ЛПНП	n = 396		n = 119	n = 138
изменение относительно исходного уровня	1.1		-0.4	1.1
ЛПВП	n = 397		n = 119	n = 138
изменение относительно исходного уровня	-0.2		-0.5	-1.3
Триглицериды	n = 400		n = 120	n = 138
изменение относительно исходного уровня	0.1		-0.2	5.1
	Доля пациентов с изменениями			
Концентрация холестерина (норма - менее 200 мг/дл, повышенный уровень - более 240 мг/дл)	2.0% (8/400)		3.9% (5/128)	1.4% (2/148)
Концентрация ЛПНП (норма - менее 100 мг/дл, повышенный уровень - более 160 мг/дл)	0.3% (1/396)		0.8% (1/127)	0% (6/148)
Концентрация ЛПВП (норма – не менее 40 мг/дл, пониженный уровень – менее 40 мг/дл)	8.6% (34/397)		9.4% (12/127)	13.5% (20/148)
Триглицериды (норма - менее 150 мг/дл, повышенный уровень – более 200 мг/дл)	4.5% (18/400)		1.6% (2/128)	8.1% (12/148)

[a] В ходе открытой фазы пациенты получали несколько доз препарата Ксеплион, а затем одну дозу препарата Тревикта

Увеличение массы тела

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

Ниже приведены данные, полученные в ходе долгосрочного клинического исследования применения препарата Тревикта для поддерживающей терапии шизофрении, о средних изменениях массы тела и о доле пациентов, у которых увеличение массы тела составило более 7%.

	Открытая фаза Палиперидона пальмитат[a] **(относительно исходного уровня в открытую фазу)**	**Двойная слепая фаза (относительно исходного уровня в двойную слепую фазу)**	
		Плацебо	**Тревикта**
	Среднее изменение относительно исходного уровня (мг/дл)		
	n = 466	**n = 142**	**n = 157**
Изменение массы тела (кг) относительно исходного уровня	1.42	-1.28	0.94
Доля пациентов, у которых увеличение массы тела относительно исходного уровня составило более 7%	15.2%	0.7%	9.6%

[a] в ходе открытой фазы пациенты получали несколько доз препарата Ксеплион, а затем одну дозу препарата Тревикта

Ортостатическая гипотензия и обморок

Обладая активностью альфа-адреноблокатора, палиперидон у некоторых пациентов может вызывать ортостатическую гипотензию и обморок. В долгосрочном клиническом исследовании поддерживающей терапии обмороки отмечены у < 1% (1/506) пациентов, получавших лечение препаратом Ксеплион во время открытой фазы; во время двойной слепой фазы не было отмечено случаев обморока ни в одной из групп. В долгосрочном клиническом исследовании поддерживающей терапии ортостатическая гипотензия отмечена у < 1% (1/506) пациентов, получавших лечение препаратом Ксеплион и у < 1% (1/379) пациентов после введения разовой дозы препарата Тревикта во время открытой фазы; во время двойной слепой фазы не было отмечено случаев артериальной гипотензии ни в одной из групп.

Следует с осторожностью применять препарат Тревикта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечной недостаточностью, инфарктом или ишемией миокарда в анамнезе, нарушением сердечной проводимости), нарушениями мозгового кровообращения или состояниями, предрасполагающими к снижению артериального давления (например, обезвоживание, уменьшение объема циркулирующей крови, применение гипотензивных препаратов). У пациентов, склонных к гипотензии, следует проводить наблюдение за ортостатическими физиологическими показателями.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

В клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного применения отмечались случаи лейкопении и нейтропении при применении антипсихотических средств, в т. ч. при применении препарата Тревикта. Также отмечался агранулоцитоз.

Возможные факторы риска развития лейкопении/нейтропении включают исходно низкое число белых кровяных телец/абсолютное число нейтрофилов и лейкопению/нейтропению, вызванную приемом лекарственных препаратов, в анамнезе. Таким пациентам рекомендуется частое проведение полного анализа крови в течение первых месяцев терапии; прекращение лечения препаратом Тревикта должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других возможных причин. Пациентам с клинически значимой нейтропенией рекомендуется наблюдаться на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции и начинать лечение немедленно при возникновении таких симптомов.

Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее 1×10^9/л) должны прекратить применение препарата Тревикта до тех пор, пока количество лейкоцитов не нормализуется.

Следует принимать во внимание длительность действия препарата Тревикта.

Гиперпролактинемия

Палиперидон, как и другие лекарственные препараты, являющиеся антагонистами дофаминовых D_2-рецепторов, приводит к повышению концентрации пролактина, которое сохраняется при длительном применении препарата. Повышение концентрации пролактина при применении палиперидона близко к таковому при применении рисперидона, при применении которого отмечается более высокая концентрация пролактина по сравнению с другими антипсихотиками.

Независимо от этиологии, гиперпролактинемия может способствовать подавлению гипоталамического гонадотропин-высвобождающего гормона, что приводит к снижению секреции гипофизарного гонадотропина. Это, в свою очередь, может снижать репродуктивную функцию за счет нарушения гонадного стероидогенеза у женщин и мужчин. У пациентов, принимающих препараты, способствующие повышению концентрации пролактина, отмечались галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция.

Продолжительная гиперпролактинемия при одновременном гипогонадизме может привести к снижению плотности костей у женщин и мужчин.

Исследования культур ткани указывают на то, что примерно в трети случаев рак молочной железы у человека является пролактин-зависимым *in vitro* , что является важным фактором при назначении препаратов, способствующих повышению концентрации пролактина, пациентам с ранее обнаруженным раком молочной железы. В исследованиях канцерогенности рисперидона, проведенных на мышах и крысах, наблюдалось повышение частоты неоплазии гипофиза, молочной железы и клеток панкреатического островка (аденокарциномы молочной железы, аденомы гипофиза и поджелудочной железы). До сих пор в клинических и эпидемиологических исследованиях не была продемонстрирована прямая связь онкогенеза с применением антипсихотиков, тем не менее, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать вывод о наличии или отсутствии такой связи. Следует соблюдать осторожность при применении палиперидона у пациентов с возможными пролактин-зависимыми опухолями.

В ходе долгосрочного исследования применения препарата Тревикта для поддерживающей терапии повышение концентрации пролактина выше диапазона референтных значений (> 13.13 нг/мл у мужчин и > 26.72 нг/мл у женщин) относительно исходного уровня в открытой фазе было отмечено с большей частотой у мужчин и женщин, принимавших препарат Тревикта по сравнению с группой плацебо (46% против 25% и 32% против 15% соответственно). У одной женщины (2,4 %) из группы препарата Тревикта наблюдалась аменорея, в то время как в группе плацебо не было отмечено побочных явлений, потенциально связанных с концентрацией пролактина. Среди мужчин обеих групп не наблюдалось побочных явлений, потенциально связанных с концентрацией пролактина.

До двойной слепой фазы (в течение 29-недельной открытой фазы долгосрочного исследования поддерживающей терапии) средняя концентрация пролактина составила 17.1 нг/мл у мужчин (N = 368) и 51.6 нг/мл у женщин (N = 122). Через 12 недель после разовой инъекции препарата Тревикта в конце открытой фазы средняя концентрация пролактина составила 25.8 нг/мл у мужчин (N = 322) и 70.6 нг/мл у женщин (N = 107). В ходе открытой фазы у 27% женщин и 42% мужчин наблюдалось повышение концентрации пролактина выше диапазона референтных значений относительно исходного уровня; частота пролактин-зависимых побочных реакций была выше у женщин, чем у мужчин (7.9 % и 3.7 % соответственно). Наиболее частыми (≥ 3%) потенциально пролактин-зависимыми побочными реакциями у женщин были аменорея (4.7%) и галакторея (3.1%). У мужчин в открытую фазу не наблюдалось потенциально пролактин-зависимых побочных реакций с частотой выше 3%.

Судороги

В долгосрочном клиническом исследовании поддерживающей терапии не было сообщений о судорогах или

конвульсиях. В базовом клиническом исследовании препарата Ксеплион в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с шизофренией у < 1% пациентов (1/1293), получавших терапию препаратом Ксеплион, наблюдались конвульсии, и у < 1% пациентов (1/510), получавших плацебо, наблюдались судорожные припадки типа grand mal.

Как и другие нейролептики, препарат Тревикта следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе судороги или другие состояния, при которых может снижаться судорожный порог. Состояния, при которых может снижаться судорожный порог, могут быть более распространенными у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Дисфагия

С применением антипсихотиков были связаны пищеводная дискинезия и аспирация. У пациентов с риском аспирационной пневмонии следует с осторожностью применять препарат Тревикта и другие антипсихотические препараты.

Приапизм

Имеются данные о способности препаратов, обладающих свойствами альфа- адреноблокаторов, вызывать приапизм. В клинических исследованиях препарата Тревикта не было зарегистрировано случаев приапизма, тем не менее приапизм зарегистрирован в рамках пострегистрационного контроля применения перорального палиперидона. Приапизм тяжелой степени может потребовать хирургического вмешательства.

Влияние на регуляцию температуры тела

С применением нейролептиков связывают ухудшение способности организма снижать температуру тела. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Тревикта пациентам, которые могут подвергаться воздействиям, повышающим температуру тела, например, сильной физической нагрузке, высокой температуре окружающей среды, воздействию препаратов с активностью м-холинолитиков, а также обезвоживанию.

Реакции гиперчувствительности

Сообщается об очень редких случаях возникновения анафилактических реакций в ходе пострегистрационного применения препарата Ксеплион у пациентов, ранее переносивших пероральные формы палиперидона или рисперидона.

В случае возникновения реакций гиперчувствительности необходимо прекратить применение препарата Тревикта, принять необходимые поддерживающие клинические меры и проводить наблюдение за состоянием пациента до исчезновения симптомов.

Венозные тромбоэмболии

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

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Врач должен сопоставить риск и пользу применения нейролептиков, включая препарат Тревикта, у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви, так как у обеих этих категорий пациентов 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.

Противорвотное действие

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

Введение

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

Интраоперационный синдром дряблой радужки (ИСДР)

ИСДР наблюдался во время проведения оперативного вмешательства по поводу наличия катаракты у пациентов, получающих терапию антагонистами α_1-адренорецепторов, такими как препарат Тревикта.

ИСДР увеличивает риск возникновения осложнений, связанных с органом зрения, во время и после проведения операционного вмешательства. Врач, проводящий такую операцию, должен быть заблаговременно проинформирован о том, что пациент принимал или принимает в настоящее время препараты, обладающие активностью антагонистов α_1.адренорецепторов. Потенциальная польза отмены терапии антагонистами α_1-адренорецепторов перед

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

Почечная недостаточность

Концентрация палиперидона в плазме повышена у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени рекомендуется коррекция дозы. Не рекомендуется применять препарат Тревикта у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин)

Печеночная недостаточность

Применение препарата Тревикта у пациентов с нарушением функций печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалось. Следует соблюдать осторожность при применении палиперидона у таких пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При применении препарата Тревикта отмечались сонливость, седация и головокружение. Тревикта может нарушать выполнение действий, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, а также может влиять на зрение. Поэтому пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и движущимися механизмами, пока не будет установлена их индивидуальная чувствительность.

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