

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2017 жылғы «10» ақпан
№ N006656; N006657; N006658
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Тревикта

Саудалық атауы

Тревикта

Халықаралық патенттелмеген атауы

Палиперидон

Дәрілік түрі

Босап шығуы ұзаққа созылатын, инъекцияға арналған суспензия, 263 мг,
350 мг, 525 мг

Құрамы

1 мл суспензияның құрамында

белсенді зат - 312.0 мг палиперидон пальмитаты бар (200.0мг
палиперидонға баламалы),

қосымша заттар: полисорбат 20, полиэтиленгликоль 4000, лимон
қышқылының моногидраты, натрий дигидрофосфатының моногидраты,
натрий гидроксиді, инъекцияға арналған су

Сипаттамасы

Ақтан ақ дерлік түске дейінгі, көзге көрінетін механикалық
қосылыстарсыз, сілкігеннен кейін гомогенді және ине арқылы кедергісіз
өтетін суспензия.

Фармакотерапиялық тобы

Психотропты препараттар. Нейролептиктер (Антипсихотиктер). Басқа
нейролептиктер. Палиперидон.

АТХ коды N05AX13

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі мен таралуы

Суда ерігіштігі аса төмен болғандықтан, 3 айда бір рет енгізілетін палиперидон пальмитаты, бұлшықетішілік инъекциясынан кейін баяу ериді, содан соң палиперидонға дейін гидролизденуге ұшырайды және жүйелі қан ағымына сіңіріледі. Дәрілік заттың босап шығуы 1-ші күннен-ақ басталады және 18 айға дейін жалғасады.

Тревикта препаратының бір реттік бұлшықетішілік дозасын енгізгеннен кейін палиперидонның плазмадағы концентрациясы біртіндеп арта түседі және ең жоғарғы плазмалық концентрациясына (T_{max}) орташа алғанда 30-33 күннен соң жетеді. Тревикта препаратын дельта тәрізді бұлшықетке 175-525 мг дозаларда енгізгеннен кейін, ең жоғарғы концентрациясы (C_{max}) бөксе бұлшықетіне жүргізілген инъекциясынан кейінгі C_{max} салыстырғанда, орташа алғанда 11-12%-ға жоғары. Тревикта препаратының босап шығу бейіні мен дозалау режимі тұрақты емдік концентрацияларын қамтамасыз етеді. Тревикта препаратын енгізгеннен кейінгі палиперидонның жиынтық әсері 175-525 мг дозаларының ауқымында дозасына пропорциональді, және шамамен алғанда C_{max} дозасына пропорциональді болды. Орташа тепе-теңдік концентрациясы: Тревикта препаратын бөксе бұлшықетіне енгізгеннен кейін орташа ең жоғарғы концентрациясының орташа тепе-теңдік концентрациясына арақатынасы 1.6 және дельта тәрізді бұлшықетке енгізгеннен кейін – 1.7 құрады. Рацемиялық палиперидонның плазма ақуыздарымен байланысуы 74% құрайды.

Тревикта препаратын енгізгеннен кейін, палиперидон энантиомерлерінің өзара (+) және (-)-қа айналуы орын алады, (+)-тен (-)-қа AUC арақатынасы 1.7-1.8-ге жуық.

Метаболизмі мен шығарылуы

Дереу босап шығатын, пероральді енгізілген ^{14}C -палиперидонды зерттеуде, дереу босап шығатын 1 мг ^{14}C -палиперидонды ішу арқылы бір рет қабылдағаннан кейін бір аптадан соң несеппен өзгеріссіз күйде енгізілген дозасының 59%-ы шығарылады; бұл препараттың бауырда елеулі метаболизмінің болмайтындығын көрсетеді. Енгізілген радиоактивтілігінің шамамен 80%-ы несепте және 11%-ы – нәжісте анықталған. Препараттың *in vivo* метаболизмінің 4 жолы белгілі, бірақ олардың бірде-біреуі енгізілген дозасының 10%-ынан артық метаболизмін қамтамасыз етпейді: алкилсіздену, гидроксилдену, дегидрогенизация, бензизоксазол тобының ыдырауы. *In vitro* зерттеулер палиперидонның метаболизмінде CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттерінің белгілі бір рөлі барына болжам жасауға мүмкіндік берсе де, бұл изоферменттердің палиперидонның *in vivo* метаболизмінде елеулі рөлі бары туралы деректер жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдаудан препаратты CYP2D6 метаболизмі белсенді және әлсіз пациенттер ішу арқылы қабылдағаннан кейін палиперидон клиренсінің елеулі айырмашылығы анықталған жоқ. Адам бауырының микросомаларын пайдаланып жүргізілген *in vitro*

зерттеулер, палиперидон CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 және CYP3A5 изоферменттерін қоса, P450 цитохромының изоферменттері арқылы метаболизденетін дәрілік заттардың метаболизмін айтарлықтай тежейтінін көрсетті.

In vitro зерттеулерде палиперидон Р-гликопротеин субстратының қасиеттерін, ал жоғары концентрацияларында – Р-гликопротеиннің әлсіз тежегішінің қасиеттерін көрсетті. Сәйкесінше *in vivo* деректер жоқ, және ол деректердің клиникалық маңыздылығы айқын емес.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау бойынша, Тревикта препаратын 175-525 мг дозалары ауқымында енгізгеннен кейін палиперидонның жартылай шығарылуының орташа болжалды кезеңі дельта тәрізді бұлшықетке жүргізілген инъекциясынан кейін 84-95 күн мен бөксе бұлшықетіне енгізгеннен кейінгі 118-139 күн аралығында ауытқып отырды.

Әсер етуі ұзаққа созылатын, палиперидонның басқа дәрілік түрлерімен салыстырғанда 3 айда 1 рет енгізілетін палиперидон пальмитатының инъекциялары

Тревикта препараты 3 айда 1 рет енгізіледі және палиперидонның 3 ай мерзімі ішінде босап шығуын қамтамасыз етеді, ал 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты ай сайынғы негізде енгізіледі. Тревикта препаратын босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларының 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының сәйкесінше дозасынан 3.5 есе артық дозаларда («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз) енгізген кезде, палиперидонның сәйкесінше 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын енгізген кезде, және босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларының сәйкесінше бір реттік дозасын қабылдаған кезде жететініне ұқсас концентрацияларына жетеді. Тревикта препараты концентрацияларының ауқымы босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларының бекітілген дозаларының концентрациялары ауқымының шегінде болады.

Бауыр функциясының бұзылуы

Палиперидон бауырда елеулі метаболизмге ұшырамайды. Тревикта препаратын бауыр функциясы бұзылған пациенттерде қолдану зерттелмесе де, бауыр функциясының ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде дозасын түзету қажет емес. Бауыр функциясының ауырлық дәрежесі орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы) бұзылуы бар пациенттерде пероральді палиперидонды қолдана отырып жүргізілген зерттеуде, қан плазмасындағы бос палиперидонның концентрациясы дені сау еріктілерде жететін концентрациясымен салыстырмалы болды. Палиперидонның бауыр функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде қолданылуы зерттелген жоқ.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде Тревикта препаратын жүйелі түрде зерттеу жүргізілген жоқ. Әсер етуі ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларын бүйрек функциясының әр түрлі дәрежедегі

бұзылулары бар пациенттерде 3 мг дозада бір рет ішке қабылдағаннан кейінгі палиперидонның таралуы зерттелді. Креатинин клиренсі азайған сайын палиперидонның шығарылуы төмендеп отырды. Бүйрек функциясының бұзылуы бар еріктілерде палиперидонның жалпы клиренсі бүйрек функциясы бұзылуының ауырлық дәрежесі жеңіл (КК=50 <80 мл/мин дейін) болған кезде 32%-ға, ауырлық дәрежесі орташа кезде 64%-ға (КК=30 <50 мл/минутқа дейін) және ауыр дәрежесі кезінде (КК=10 <30 мл/минутқа дейін) 71%-ға қысқарды, соның нәтижесінде $AUC_{0-\infty}$ дені сау еріктілермен салыстырғанда сәйкесінше 1.5, 2.6 және 4.8 есе артты.

Егде жастағы пациенттер

Популяциялық фармакокинетикалық талдаудан жас шамасына байланысты фармакокинетикалық өзгешеліктерінің дәлелдері анықталған жоқ.

Дене салмағының индексі (ДСИ)/дене салмағы

Артық дене салмағы бар тұлғаларда, сондай-ақ семіздік бар болған жағдайда C_{max} төмендегені байқалды. Дене салмағы қалыпты, артық салмағы бар және семіз адамдарда болжалды тепе-теңдік жағдайларындағы ең төменгі қалдықтық концентрациялары ұқсас болды.

Нәсіл

Популяциялық фармакокинетикалық талдаудан нәсілдік ерекшеліктерге байланысты фармакокинетикалық өзгешеліктерінің дәлелдері анықталған жоқ.

Жыныс

Популяциялық фармакокинетикалық талдаудан жыныстық ерекшеліктерге байланысты фармакокинетикалық өзгешеліктерінің дәлелдері анықталған жоқ.

Шылым шегудің препарат фармакокинетикасына әсері

Адам бауырының микросомаларын пайдаланып *in vitro* жүргізілген зерттеулерге сәйкес, палиперидон CYP1A2 субстраты болып табылмайды, соған сәйкес, шылым шегу палиперидонның фармакокинетикасына әсер етпеуі тиіс. Тревикта препаратымен шылым шегудің палиперидон фармакокинетикасына әсері зерттелген жоқ. Босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон пальмитаты таблеткаларын зерттеулердің деректеріне негізделген популяциялық фармакокинетикалық талдаудың нәтижелері, шылым шекпейтін пациенттермен салыстырғанда, шылымқорларда палиперидон концентрациясының болар-болмас жоғарылағанын көрсетті. Бұл айырмашылықтың клиникалық маңыздылықты иелену ықтималдығы аз.

Фармакодинамикасы

Тревикта препаратының құрамында (+) және (-) палиперидонның рацемиялық қоспасы бар.

Әсер ету механизмі

Палиперидон фармакологиялық қасиеттері дағдылы нейрорептиктерден өзгеше моноаминдер әсерінің селективті блокаторы болып табылады. Палиперидон серотонинергиялық 5-HT₂ және дофаминергиялық D₂-рецепторларымен берік байланысады. Сондай-ақ палиперидон α_1 -

адренергиялық рецепторларды және біршама әлсізірек Н1-гистаминергиялық және α_2 -адренергиялық рецепторларды бөгейді. Палиперидонның (+) және (-) энантиомерлерінің фармакологиялық белсенділігі сапасы мен саны жағынан бірдей.

Палиперидон холинергиялық рецепторлармен байланыспайды. Палиперидон шизофрения симптомдарын азайтатын D₂-рецепторлардың күшті антагонисі болып табылатындығына қарамастан, ол каталепсияны аз туғызады және дағдылы нейрорептиктермен салыстырғанда, қимыл-қозғалыс функциясын аз төмендетеді. Доминантты орталықтық серотониндік антагонизм палиперидонның экстрапирамидалық жағымсыз әсерлерді туғызуға бейімділігін төмендетуі мүмкін.

Қолданылуы

Палиперидон пальмитатының 3 айда бір рет дозалау режимімен жүретін инъекциялық препараты – Тревикта, палиперидон пальмитатының дозалау режимі айына 1 реттік инъекциялық препаратымен емдеген кезде клиникалық жағдайы тұрақты болған ересек пациенттерде шизофренияның демеуші емі үшін қолданылады.

Қолдану тәсілі және дозалары

Дозалау режимі айына 1 реттік инъекциялық палиперидон пальмитатымен талапқа сай ем қабылдаған (дұрысы төрт немесе одан да көп ай бойы) және дозасын түзетуді қажет етпейтін пациенттерді Тревикта препаратымен емдеуге көшіруге болады.

Қолдану тәсілі

Тревикта препаратымен емдеуді 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының келесі жоспарлы инъекциясы күні (± 7 күн) бастайды. Тревикта препаратының дозасы 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының алдыңғы дозасына байланысты есептелуі тиіс және төменде келтірілген кестеге сәйкес, одан 3.5 есе артық болуы тиіс:

Палиперидон пальмитатымен 1 айлық инъекциялық емді талапқа сай қабылдаған пациенттерге арналған Тревикта препаратының дозалары

Егер 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының соңғы дозасы төмендегіні құраса	Тревикта препаратының келесі бастамалайтын дозасы мынадай болуы тиіс
75 мг	263 мг
100 мг	350 мг
150 мг	525 мг

Тревикта препаратының инициацияланатын дозасынан кейін, келесі дозаларын бұлшықет ішіне 3 айда бір рет (± 2 апта, сонымен қатар *Дозасын өткізіп алуды да* қараңыз) енгізу керек.

Қажет болған жағдайда, Тревикта препаратының дозасын әр 3 ай сайын, препараттың жекелей көтерімділігінің және/немесе тиімділігінің негізінде 175 мг-ден 525 мг дейінгі қадаммен түзетіп отыруға жол беріледі. Тревикта

препараты әсерінің ұзақтығы салдарынан, пациенттің доза түзетілуіне жауап раекциясы бірнеше айдан кейін ғана білінуі мүмкін («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз). Егер пациентте клиникалық симптомдар сақталып қалса, емдеуді клиникалық тәжірибеге сәйкес жүргізу керек.

Психозға қарсы басқа дәрілерден ауысу

Тревикта препараты пациенттің 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен талапқа сай, дұрысы, төрт немесе одан да көп ай бойы емделуінен кейін ғана қолданылуы тиіс.

Тревикта препаратынан психозға қарсы басқа дәрілерге ауысу

Тревикта препаратын тоқтатқан кезде препараттың босап шығуы ұзаққа созылатындығын ескеру керек.

Тревикта препаратынан 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатына ауысу

1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитаты Тревикта препаратының келесі жоспарлы инъекциясы күні, төменде келтірілген кестеге сәйкес 3.5 есе төмендетілген дозада қабылданады. 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта көрсетілген бастамалайтын дозасын қабылдау қажет емес. 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының келесі дозалары препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта сипатталған айлық аралықпен қабылданады.

Пациенттерді Тревикта препаратынан ауыстырған кездегі 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының дозалары

Егер Тревикта препаратының соңғы дозасы төмендегіні құраса	1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының бастамалайтын дозасы (Тревикта препаратының соңғы инъекциясынан кейін 3 ай өткен соң)
263 мг	75 мг
350 мг	100 мг
525 мг	150 мг

Тревикта препаратынан палиперидонның босап шығуы ұзаққа созылатын пероральді таблеткаларына ауысу.

Тревикта препаратынан палиперидонның босап шығуы ұзаққа созылатын таблеткаларына ауысқан кезде, босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларын күнделікті қабылдау Тревикта препаратының соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 3 айдан соң басталуы тиіс және емдеу төменде келтірілген кестеге сәйкес жүргізілуі тиіс. Кестеде, бұрын Тревикта препаратының түрлі дозаларына тұрақтандырылған пациенттерге дозасын қайта есептеудің, палиперидон босап шығуы ұзаққа созылатын таблеткаларын қабылдаған кезде палиперидонның ұқсас плазмалық концентрацияларына жетудің ұсынылған режимдері келтірілген.

Пациенттерді Тревикта* препаратынан ауыстырған кездегі босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон таблеткаларының дозалары

Тревикта препаратының соңғы дозасы (0 апта)	Тревикта препаратының соңғы қабылдануынан кейінгі апта		
	12–18 апта	18-24 апта	24 аптадан ары қарай
	Инвега® препаратының күнделікті дозасы		
263 мг	3 мг	3 мг	6 мг
350 мг	3 мг	6 мг	9 мг
525 мг	6 мг	9 мг	12 мг

* Босап шығуы ұзаққа созылатын, дозалау режимі тәулігіне 1 реттік палиперидон таблеткаларының барлық дозаларын, ауысу себебі, палиперидонмен алдыңғы емдеуге реакция, психоз симптомдарының ауырлығы және/немесе жағымсыз әсерлеріне бейімділік сияқты пациенттің жекелеген ерекшеліктерін ескере отырып есептеу қажет.

Дозасын өткізіп алу

Дозалау аралығы

Тревикта препаратын 3 айда бір рет енгізу қажет. Дозасын өткізіп алмас үшін, Тревикта препаратын келесі жоспарлы инъекция күнінен 2 апта ертерек немесе кешірек енгізуге жол беріледі.

Өткізіліп алған дозалары

Если жоспарлы инъекция өткізіліп алса және соңғы инъекция күнінен мынадай уақыт өтсе:	Әрекеттер
>3½ айдан 4 айға дейін	Инъекцияны мүмкіндігінше тезірек енгізу және содан соң препаратты енгізудің 3 айлық режимін жалғастыру қажет.
4 айдан 9 айға дейін	Төмендегі кестеде келтірілген препаратты қабылдауды қайта бастау режимін басшылыққа алыңыз.
>9 ай	Осы препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы ұсынымдарға сәйкес, емдеуді 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен қайта бастаңыз. Тревикта препаратын қабылдауды қайта бастауға тек, пациент 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен талапқа сай, дұрысы, төрт немесе одан да көп ай бойы ем қабылдағаннан кейін ғана жол беріледі.

Егер соңғы инъекциясының күнінен 4 айдан 9 айға дейін уақыт өтсе, Тревикта препаратымен емдеуді қайта бастаудың ұсынылған режимі

Егер Тревикта препаратының соңғы дозасы мынадайды құраса	1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының екі дозасын бір апта аралықпен енгізіңіз (дельта тәрізді бұлшықетке)		Содан соң Тревикта препаратын енгізіңіз (дельта тәрізді ^а немесе бөксе бұлшықетіне)
	1 күн	8 күн	

263 мг	75 мг	75 мг	263 мг
350 мг	100 мг	100 мг	350 мг
525 мг	100 мг	100 мг	525 мг

^a сондай-ақ, дельта тәрізді бұлшықетке инъекция жүргізуге арналған инені дене салмағына байланысты таңдап алуға қатысты *Препаратты қолдану және онымен жұмыс жасау жөніндегі нұсқауларды* қараңыз.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Тревикта препаратының балалар мен <18 жас шамасындағы жасөспірімдерде қолданылуының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

>65 жас шамасындағы пациенттердегі тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Әдетте, Тревикта препаратының бүйрек функциясы қалыпты егде жастағы пациенттер үшін ұсынылатын дозасы бүйрек функциясы қалыпты жастау ересек пациенттер үшін ұсынылғанына ұқсас. Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясы төмендеуі мүмкін болғандықтан, *Бүйрек функциясының бұзылуы* бөлімінде келтірілген, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге арналған ұсынымдарды ескеру қажет).

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде Тревикта препаратын жүйелі түрде зерттеу жүргізілген жоқ («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз). Бүйрек функциясының жеңіл бұзылуы бар (креатинин клиренсі ≥ 50 -ден <80 мл/минутқа дейін) пациенттер үшін дозасын түзету және пациенттің жағдайын 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен тұрақтандыру қажет, содан кейін пациентті Тревикта препаратына көшіруге болады.

Тревикта препаратын бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар (креатинин клиренсі <50 мл/мин) пациенттерде қолдану ұсынылмайды.

Бауыр функциясының бұзылуы

Тревикта препараты бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде зерттелген жоқ. Ішке қабылдауға арналған палиперидонды зерттеу нәтижелеріне байланысты, бауыр функциясының жеңіл немесе орташа дәрежедегі бұзылуы бар науқастар үшін дозасын түзету қажет емес. Палиперидон бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде зерттелмегендіктен, препараттың пациенттердің аталған тобында қабылдануы кезінде сақтық таныту ұсынылады («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз).

Қолдану тәсілі

Тревикта препараты тек бұлшықет ішіне енгізуге ғана арналған. Препаратты басқа ешқандай тәсілмен енгізуге жол берілмейді. Препаратты тек медицина қызметкері ғана енгізуі тиіс. Препараттың дозасын түгелімен бір реттік инъекция арқылы енгізу қажет. Препаратты баяу, бөксе бұлшықетіне немесе дельта тәрізді бұлшықетке терең енгізу керек. Инъекция орнында жайсыздық туындаса, келесі инъекцияны жүргізген

кезде бөксе бұлшықетінің орнына дельта тәрізді бұлшықетке (және *керісінше*) инъекция жүргізу мүмкіндігін қарастыру керек («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Тревикта препаратын енгізу үшін тек Тревикта препаратының жиынтығына кіретін жіңішке инелерді ғана пайдалануға жол беріледі. 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатының жиынтығына кіретін немесе инелер сатылымындағы қолжетімді басқа инелерді пайдалануға жол берілмейді.

Алдын-ала толтырылған шприцтің ішіндегісін бөгде бөлшектердің бар-жоқтығы мен түсінің өзгермегендігіне қатысты көзбен қарап тексеру қажет. **Суспензияның біртектілігін қамтамасыз ету үшін шприцті, оның ұшын жоғары қаратып және саусақтарды бос ұстап, кемінде 15 секунд бойы мықтап сілкудің маңызы зор. Тревикта препараты сілкігеннен кейін 5 минут ішінде енгізілуі тиіс.** Егер 5 минуттан артық уақыт өтіп кетсе, дәрілік затты қайта суспензиялау үшін, енгізер алдында препаратты 15 секунд бойы қайтадан мықтап сілку қажет.

Препаратты дельта тәрізді бұлшықетке енгізу

Тревикта препаратын дельта тәрізді бұлшықетке енгізуге арналған иненің өлшемі пациенттің салмағына қарай анықталады.

- Салмағы ≥ 90 кг құрайтын пациенттер үшін өлшемі 1½ дюймдік, 22 G (0.72 мм x 38.1 мм) жіңішке инені пайдаланыңыз.
- Салмағы < 90 кг құрайтын пациенттер үшін өлшемі 1 дюймдік, 22 G (0.72 мм x 25.4 мм) жіңішке инені пайдаланыңыз.

Препаратты дельта тәрізді бұлшықеттің ортаңғы бөлігіне енгізіңіз. Дельта тәрізді бұлшықетке жүргізілетін инъекцияларды оң жақ және сол жақ дельта тәрізді бұлшықеттер арасында кезектестіріп отыру қажет.

Препаратты бөксе бұлшықетіне енгізу

Тревикта препаратын бөксе бұлшықетіне енгізу үшін, дене салмағына байланыссыз, өлшемі 1½ дюйм, 22 G (0.72 мм x 38.1 мм) жіңішке инені пайдалану қажет. Инені бөксе бұлшықетінің жоғарғы сыртқы квадрантына енгізіңіз. Бөксе бұлшықетіне жүргізілетін инъекцияларды оң жақ және сол жақ бөксе бұлшықеттері арасында кезектестіріп отыру қажет.

Дозасын толық енгізу

Тревикта препаратының дозасы толық енгізілмей қалуын болдырмас үшін, ішінде препараты бар шприцті кемінде 15 секунд бойы және енгізгенге дейін 5 минуттан артық емес уақытта қатты сілку арқылы гомогенді суспензия алынуын қамтамасыз ету қажет (Төмендегі *Препаратты қолдану және онымен жұмыс жасау жөніндегі нұсқауларды* қараңыз). Дегенмен, дозасы толық енгізілмей қалған жағдайда, қалып қойған препаратты енгізуге және қосымша дозасын енгізуге тыйым салынады, өйткені енгізіліп қойған дозасының пропорциясын бағалау қиын. Пациентті мұқият қадағалау және Тревикта препаратының келесі, 3 айдан кейінгі жоспарлы инъекциясына дейін клиникалық көрсетілімдерге сәйкес тиісінше ем жүргізілуін қамтамасыз ету қажет.

Препаратты қолдану және онымен жұмыс жасау жөніндегі нұсқаулар

**3
ай**

Әр 3 ай сайын енгізу керек



Шприцті кемінде 15 секунд бойы мықтап сілкіу керек

Тек бұлшықет ішіне енгізуге арналған. Басқа ешқандай тәсілмен енгізуге болмайды.

Препаратты қолданар алдында нұсқаулықты толығымен оқып шығыңыз. Препараттың сәтті енгізілуіне кепілдік беру үшін, препаратты қолдану және онымен жұмыс жасау жөніндегі қадамдық нұсқауларды аталған дәлдікпен орындау қажет.

Тревикта препаратын медицина қызметкері бір реттік инъекция жолымен енгізуі тиіс. Дозасын бірнеше инъекцияға бөлуге **БОЛМАЙДЫ**.

Тревикта препараты тек бұлшықет ішіне енгізуге арналған. Қантамырға тиіп кетуін болдырмау үшін, терең бұлшықетке баяу енгізу қажет.

Тревикта препараты **әр 3 ай сайын бір рет** енгізілуі тиіс.

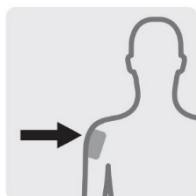
Шприцтің ақпарат жазылған заттаңбасын алып тастау және оны пациенттің медициналық картасына салып қою қажет.

Тревикта препаратын қолданар алдында 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен салыстырғанда **ұзағырақ және қаттырақ сілкіу қажет**. Енгізерден кемінде 5 минут бұрын шприцті ұшын жоғары қаратып, кемінде 15 секунд бойы мықтап сілکیدі (2 қадамды қараңыз).

Қауіпсіз жіңішке ине Тревикта препаратымен қолдануға арналған. **Тек Тревикта препаратымен бір жиынтықта жеткізілген инелерді ғана қолданудың маңызы зор.**

1. ИНЕНІ ТАҢДАУ

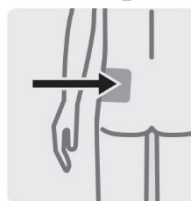
Инені таңдау инъекция орны мен пациенттің салмағына қарай анықталады **Дельта тәрізді** бұлшықетке енгізген **Бөксе** бұлшықетіне енгізген кезде кезде



Салмағы **90 кг аз** пациент үшін:
қызғылт түсті канюлясы бар ине

22Gx1"

Салмағы **90 кг және одан көп**



Пациенттің салмағына
байланыссыз,
сары түсті канюлясы бар ине

22Gx1½"

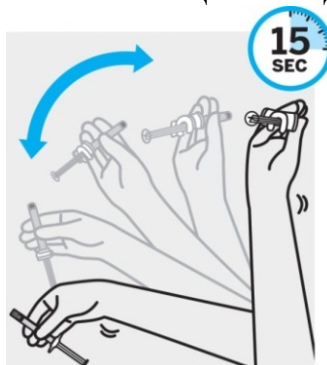
пациенттер үшін:
сары түсті канюлясы бар ине

22Gx1½”



Пайдаланылмаған инені дереу үшкір заттарға арналған контейнерге тастаңыз. Инені келесіде пайдалану үшін қалдырып қоймаңыз.

2. ИНЪЕКЦИЯҒА ДАЙЫНДЫҚ



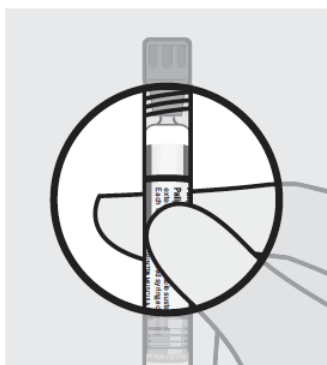
Шприцті кемінде **15 секунд бойы ҚАТТЫ СІЛКІҢІЗ.**

Гомогенді суспензия алу үшін, шприцтің ұшын жоғары қаратып, саусақтарыңызды бос ұстап, шприцті кемінде 15 секунд бойы мықтап сілкіңіз.

НАЗАР АУДАРЫҢЫЗ: бұл препаратты 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен салыстырғанда ұзағырақ және қаттырақ сілкіу қажет.

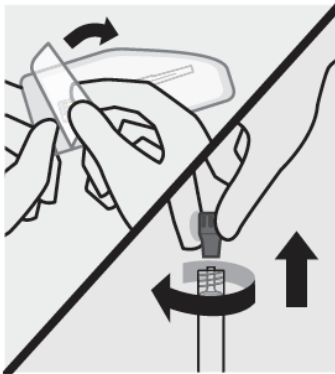


Сілкігеннен кейін бірден келесі сатыға көшу қажет. **Егер инъекция енгізілгенге дейін сілкіуден 5 минуттан астам уақыт өтсе, қайтадан суспензиялау үшін шприцті ұшын жоғары қаратып, кемінде 15 секунд бойы қайтадан қатты сілкіу қажет.**



Суспензияны тексеріп қарап шығыңыз

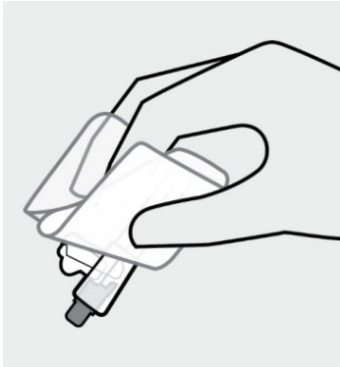
Шприцті 15 секунд бойы сілкігеннен кейін, суспензияны тексеру терезесі арқылы тексеріп қарап шығыңыз. Суспензия біртекті, сарғыштау-ақ түсті болуы тиіс. Суспензияның ішінде ұсақ ауа көпіршіктерінің болуына жол беріледі.



Ине салынған пакетті ашыңыз және қалпақшасын алып тастаңыз

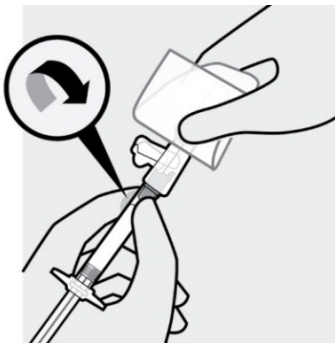
Алдымен инесі бар пакетті, қаптамасының артқы жағын жартылай жыртып ашыңыз. Пакетті таза беткейге қойыңыз.

Содан кейін, шприцті тігінен ұстап тұрып, резеңке қалпақшасын бұрап алып тастаңыз.



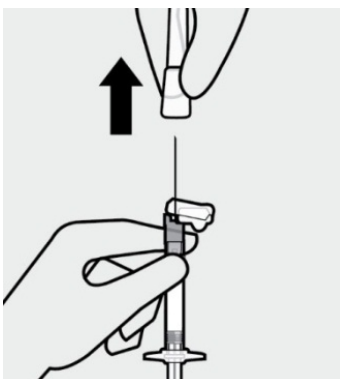
Инесі бар қаптаманы алыңыз

Ине қаптамасының ашылған бөлігін артқа қайырыңыз. Содан соң иненің қорғағыш қалпақшасын суретте көрсетілгендей, қаптамасын алмай тұрып мықтап қысыңыз.



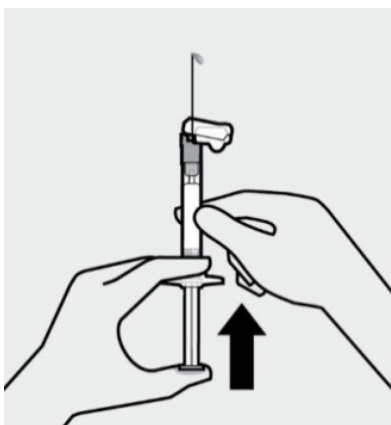
Инені бекітіңіз

Екінші қолыңызбен, шприцті Люэр конусынан (инесінің бекітілетін жері) ұстап тұрып, шприцті сағат тілі бойымен жайлап қозғай отырып, оны қауіпсіз инеге жалғаңыз. Иненің қаптамасын, ине шприцке мықтап бекітілгенге дейін алып тастамаңыз.



Иненің қорғағыш қалпақшасын алып тастаңыз

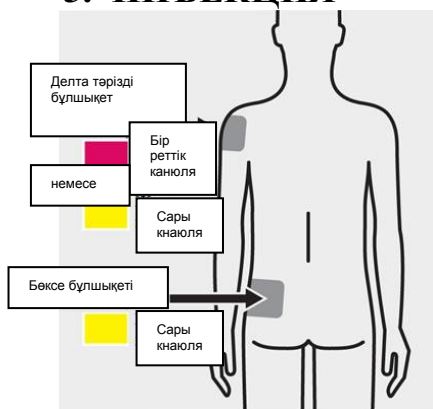
Тігінен қозғап иненің қорғағыш қалпақшасын алып тастаңыз. Қорғағыш қалпақшасын бұрамаңыз, өйткені бұл иненің иненің шприцке бекітін жерін босатып жіберуі мүмкін.



Ауа көпіршіктерін шығарып жіберіңіз

Шприцті инесін жоғары қаратып тігінен ұстап тұрып, ауа көпіршіктері жоғары көтерілуі үшін, оны сыртынан шертіңіз. Шприцтің поршенін иненің ұшында сұйықтықтың тамшысы пайда болғанға дейін мұқият баса отырып, ауасын шығарыңыз.

3. ИНЪЕКЦИЯ

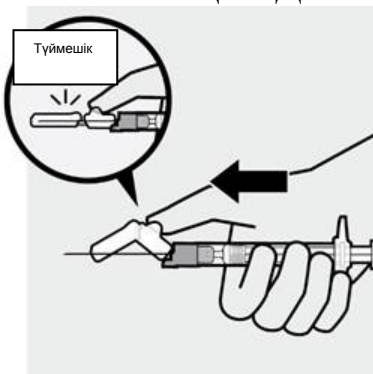


Препаратты енгізіңіз

Шприцтің ішіндегісіні түгелімен дельта тәрізді немесе бөксе бұлшықетіне терең, бұлшықет ішіне баяу енгізіңіз.

Енгізудің басқа ешбір түрлеріне жол берілмейді.

4. ИНЪЕКЦИЯДАН КЕЙІН



Инені бекітіңіз

Инъекция аяқталғаннан кейін инені бас бармағыңыздың көмегімен және жалпақ беткейін басу арқылы қауіпсіз құрылғысына бекітіңіз. Ине «сырт» еткен дыбыс естілгеннен кейін бекітілген болып саналады.



Тиісінше жою

Шприц пен пайдаланылмаған инелерді үшкір заттарға арналған контейнерге тастау қажет.



Қауіпсіз жіңішке инелер арнайы Тревикта препаратымен пайдалану үшін жасалған. Пайдаланылмаған инелерді жою және олардың болашақта пайдаланылуына жол бермеу керек.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейіні жөніндегі түйіндеме

Тревикта препаратының салыстырмалы жасырын бақыланатын клиникалық зерттеуінде пациенттердің $\geq 5\%$ -ында анағұрлым жиі байқалған жағымсыз әсерлер мыналар болды: салмақтың артуы, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, мазасыздық, бас ауыруы, ұйқысыздық және инъекция орнындағы реакция.

Жағымсыз әсерлерінің кесте түріндегі тізбесі

Төменде палиперидонды клиникалық зерттеулер барысында Тревикта препаратымен және 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатымен қолданған кезде хабарланған, кездесі жиілігіне қарай бөлінген барлық жағымсыз әсерлер келтірілген. Жағымсыз әсерлерінің жиілігі келесі тәртіппен жіктілген: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ және $< 1/100$), *сирек* ($\geq 1/10000$ және $< 1/1000$) және *өте сирек* ($< 1/10000$) және *белгісіз* (қолда бар деректердің негізінде анықтау мүмкін емес).

Ағзалар жүйесінің класы	Дәрілік заттың жағымсыз әсерлері				
	Жиілігі				
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Белгісіз ^a
Инфекциялық және паразиттік аурулар		жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, несеп шығару жолдарының инфекциялары, тұмау	пневмония, бронхит, тыныс жолдарының инфекциялары, синусит, цистит, құлақ инфекциялары, тонзиллит, онихомикоз, целлюлит	көз инфекциясы, акародерматит, теріастылық абсцесс	
Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар			лейкоциттер санының азаюы, тромбоцитопения, анемия	нейтропения, эозинофилдер мөлшерінің жоғарылауы	агранулоцитоз
Иммундық жүйе тарапынан болатын бұзылулар			аса жоғары сезімталдық		анафилаксиялық реакция

Эндокриндік жүйе тарапынан болатын бұзылулар			гиперпролактинемия ^b	диурезге қарсы гормонның талапқа сай өндірілмеуі, несепте глюкозаның болуы	
Зат алмасу мен тамақтану тарапынан болатын бұзылулар		гипергликемия, дене салмағының артуы, дене салмағының төмендеуі	қант диабеті, гиперинсулинемия, тәбеттің артуы, анорексия, тәбеттің төмендеуі, қанда триглицеридтер деңгейінің жоғарылауы, қанда холестерин деңгейінің жоғарылауы	диабеттік кетоацидоз, гипогликемия, полидипсия	судан уыттану
Психика бұзылулары	ұйқысыздық ^d	қозу, депрессия, үрейлену	ұйқының бұзылуы, либидо төмендеуі, күйгелектік, түнгі қорқыныштар	мания, сананың шатасуы, аффектілі бейжайлық, аноргазмия	
Жүйке жүйесінің бұзылулары		паркинсонизм ^c , акатизия ^c , седация/ұйқышылдық, дистония ^c , бас айналуы, дискинезия ^c , тремор, бас ауыруы	кешеуілдеген дискинезия, естен танулар, психомоторлық қозу, постуральді бас айналуы, зейін бұзылуы, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, парестезиялар	қатерлі нейрорептикалық синдром, церебральді ишемия, тітіркендіргіштерге реакцияның болмауы, естен тану, сана деңгейінің көмескіленуі, құрысулар ^d , тепе-теңдік бұзылулары	диабеттік кома, қимыл-қозғалыс үйлесімінің бұзылуы, бастың қалтылдауы
Көру мүшесі тарапынан болатын бұзылулар			бұлыңғыр көру, конъюнктивит, көз құрғақтығы	глаукома, көз қозғалысының бұзылуы, көз алмасының айнала қозғалуы, көз қарығуы, көз жасының парлауы, көз гиперемиясы	босаң нұрлы қабық синдромы

Есту мүшесі мен тепендік тарапынан болатын бұзылулар			бас айналуы, құлақтағы шуыл, құлақтың ауыруы		
Жүрек тарапынан болатын бұзылу		брадикардия, тахикардия	атриовентрикулярлық блокада, өткізгіштіктің бұзылуы, ЭКГ-да QT аралығының ұзаруы, постуральді ортостатикалық тахикардия синдромы, ЭКГ-дағы бұзылулар, жүрек қағуы	жүрекшелердің фибрилляциясы, синустық аритмия	
Қантамырлар тарапынан болатын бұзылулар		гипертензия	гипотензия, ортостатикалық гипотензия	вена тромбозы, қызару	өкпе артериясының эмболиясы, ишемия
Тыныс алу ағзалары, кеуде қуысы мен көкірекортасы тарапынан болатын бұзылулар		жөтел, мұрынның бітелуі	ентігу, фаринголарингеальді ауыру, мұрыннан қан кету	ұйқы кезіндегі апноэ синдромы, өкпеде қан іркілуі, тыныс жолдарының босаңсуы синдромы, ентігу	гипервентиляция, аспирациялық пневмония, сырылдар, дисфония
Асқазан-ішек бұзылулары		іштің ауыруы, жүрек айнуы, құсу, іштің катуы, диарея, диспепсия, тіс ауыруы	іштегі жайсыздық, гастроэнтерит, ауыздың құрғауы, метеоризм	панкреатит, тілдің ісінуі, нәжісті ұстай алмау, фекалома, дисфагия, хейлит	ішектің бітелуі, илеус
Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар		трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы	гамма глутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылауы, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы		сарғаю
Тері және теріасты шелмайы тарапынан болатын		бөртпелер	есекжем, қышыну, алопеция, экзема, терінің құрғауы, эритема, акне	дәрілік бөртпе, гиперкератоз, қайызғак	қвинке ісінуі, терінің түссізденуі, себореялық дерматит

бұзылулар					
Қаңқа бұлшықеттері мен дәнекер тіндер тарапынан болатын бұзылулар		қаңқа-бұлшықет ауыруы, арқаның ауыруы, артралгия	креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, бұлшықет түйілулері, буындардың құрысуы, бұлшықет әлсіздігі, мойынның ауыруы	буындардың ісінуі	рабдомиолиз, дене бітімінің бұзылуы
Бүйрекке және несеп шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар			несепті ұстай алмау, поллакиурия, дизурия	несеп шығарудың іркілуі	
Жүктілік, босанғаннан кейінгі және перинатальді жағдайлар					жана туған сәбилердегі тоқтату синдромы
Жыныс мүшелері мен сүт безі тарапынан болатын бұзылулар		аменорея	эректильді дисфункция, эякуляция бұзылуы, етеккірдің іркілуі, етеккір бұзылулары ^d , гинекомастия, галакторея, сексуалдық дисфункция, кеуденің ауыруы	кеудедегі жайсыздық, сүт бездерінің тұрпайылануы, омыраудың үлкеюі, қынап бөліністері	приапизм
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар		гипертермия, астения, қатты қажу, инъекция орнындағы реакция	беттің ісінуі, ісіну ^d , жүріс-тұрыстың бұзылуы, кеуде қуысының ауыруы, кеуде қуысындағы жайсыздық, дімкәстану, тығыздану	гипотермия, қалтырау, дене температурасының жоғарылауы, шөлдеу, препаратты тоқтату синдромы, инъекция орнындағы абсцесс, инъекция орнындағы целлюлит, инъекция орнындағы	дене температурасының төмендеуі, инъекция орнындағы некроз, инъекция орнындағы ойық жаралар

				киста, инъекция орнындағы гематома	
Жарақаттар, уланулар және емшаралард ың асқынуы			құлаған кездегі жарақаттар		

^a Тіркеуден кейін пайдалану барысында хабарланған жағымсыз әсерлерінің жиілігін анықтау мүмкін емес, өйткені олар өздігінен келіп түскен хабарламалардан алынған. Осы себепті, аталған жағымсыз әсерлердің жиілігі «белгісіз» деп жіктеледі.

^b Төменнен «Гиперпролактинемияны» қараңыз.

^c Төменнен «Экстрапирамидалық симптомдарды» қараңыз.

^d **Ұйқысыздыққа мыналар кіреді:** ұйықтап кете алмау, интрасомниялық бұзылыс; **Құрысуларға мыналар кіреді:** құрысулар, ауқымды құрысу ұстамасы; **Етеккір оралымының бұзылуларына мыналар кіреді:** етеккір оралымының бұзылуы, етеккірдің жүйелі болмауы, олигоменорея. **Ісінуге мыналар кіреді:** жайылған ісіну, ісіну, шеткері ісіну, жұмсақ ісіну.

Рисперидонды қолданған кезде байқалған жағымсыз әсерлер

Палиперидон рисперидонның белсенді метаболиті болып табылады, соған сәйкес, жағымсыз реакцияларының бейіндері екі затқа да қатысты (пероральді және инъекциялық дәрілік түрлерін қоса).

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Анафилаксиялық реакция

Маркетингтен кейін қолдану барысында, бұрын пероральді рисперидонның немесе палиперидонның жақсы көтерімділігі анықталған пациенттерде 1 айлық инъекциялық палиперидон пальмитатын қолданғаннан кейін анафилаксиялық реакцияның сирек жағдайлары байқалды.

Инъекция орнындағы реакциялар

Тревикта препаратымен жүргізілген клиникалық сынақтарда пациенттердің 5.3%-ында инъекция орнындағы жағымсыз реакция туралы хабарланды. Бұл жағдайлардың бірде-біреуі күрделі деп бағаланған жоқ және препаратты қабылдаудың тоқтатылуына алып келген жоқ. Зерттеушілердің бағалауы бойынша, тығыздану, қызару, және ісіну жағдайлары зерттелушілердің $\geq 95\%$ -ында болмаған немесе елеусіз болған. Инъекция орнындағы ауыруды бағалау көзге көрінетін аналогтық шкала негізінде жүргізілген, зерттелушілердің өздерінің бағалауы бойынша ауырудың төмен деңгейін және уақыт өте келе оның қарқындылығының төмендейтінін көрсетті боли.

Экстрапирамидалық симптомдар (EPS)

Тревикта препаратымен жүргізілген клиникалық сынақтарда, мыналар: акатизия, дискинезия, дистония, паркинсонизм және тремор сияқты жағымсыз реакциялар зерттеудегілердің сәйкесінше 3.9%, 0.8%, 0.9%, 3.6% және 1.4%-ында байқалды.

Экстрапирамидалық симптомдарға (EPS) келесі терминдердің жиынтық талдауы кіреді: паркинсонизм (экстрапирамидалық бұзылыстар, экстрапирамидалық симптомдар, «қосылу-ажырау» феномені, Паркинсон

ауруы, паркинсондық кризис, сілекей гиперсекрециясы, тірек-қимыл жүйесінің құрысуы, паркинсонизм, сілекей ағуы, «тісті дөңгелек» типі бойынша сіресу, брадикинезия, гипокинезия, бетперде тәрізді бет, бұлшықеттердің ширығуы, акинезия, желке бұлшықеттерінің сіресуі, бұлшықеттің сіресуі, паркинсондық жүріс-тұрыс, аномальді глабеллярлық рефлекс, және паркинсондық тремор кіреді), акатизия (акатизия, мазасыздық, гиперкинезия және тынымсыз аяқ синдромы кіреді), дискинезия (дискинезия, хорей, қимыл-қозғалыс бұзылыстары, бұлшықеттердің тартылуы, хореоатетоз, атетоз және миоклонус), дистония (дистония, омыртқаның мойын бөлігінің түйілуі, эмпростотонус, окулогирлік кризис, оромандибулярлық дистония, сардониялық бет-аузын қисайту, тетания, гипертония, қисық мойын, бұлшықеттердің еріксіз жиырылуы, бұлшықет контрактурасы, блефароспазм, көз алмасының қозғалуы, тілдің салдануы, беттің түйілуі, ларингоспазм, миотония, опистотонус, ауызжұтқыншақтың түйілуі, арқаның бұлшықеттер көп жиырылатын жаққа қарай иілуі, тілдің түйілуі және тризм) және тремор.

Дене салмағының артуы

Препаратты тоқтатумен жүрген ұзақ мерзімді рандомизацияланған зерттеуде дене салмағының салыстырмалы жасырын фазадағы бастапқы бағалануынан аяқталғанға дейін $\geq 7\%$ патологиялық жоғарылауы Тревикта препараты тобында пациенттердің 10%-ында және плацебо тобындағы пациенттердің 1 %-ында хабарланды. Және керісінше, дене салмағының салыстырмалы жасырын фазадағы кезеңде бастапқы бағалануынан аяқталғанға дейін патологиялық төмендеуі ($\geq 7\%$) Тревикта препараты тобында пациенттердің 1%-ында және плацебо тобында пациенттердің 8%-ында хабарланды. Дене салмағының салыстырмалы жасырын фазадағы кезеңде бастапқы бағалануынан аяқталғанға дейін орташа өзгеруі Тревикта препараты тобы мен плацебо тобы үшін сәйкесінше + 0.94 кг және -1.28 кг құрады.

Гиперпролактинемия

Препаратты тоқтатумен жүретін ұзақ мерзімді зерттеудің салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын фазасы барысында, пролактин концентрациясының референттік мәндеріне қатысты жоғарылауы (ерлерде >13.13 нг/мл және әйелдерде >26.72 нг/мл) плацебо қабылдаған топпен салыстырғанда, Тревикта препаратын қабылдаған ерлер мен әйелдерде үлкен жиілікпен байқалды (сәйкесінше 3%-ға қарсы 9% және 1%-ға қарсы 5%). Тревикта препараты тобында салыстырмалы жасырын фазасының аяқталуына дейінгі кезеңде бастапқы бағалануының орташа өзгеруі ерлер үшін + 2.90 нг/мл (плацебо тобындағы 10.26 нг/мл-ге қарсы) және әйелдер үшін +7.48 нг/мл (плацебо тобындағы -32.93 нг/мл-ге қарсы) құрады. Тревикта препараты тобындағы бір әйелде (2.4%) аменорея байқалды, ал плацебо тобында пролактин концентрациясымен байланысты болуы ықтимал жағымсыз құбылыстар байқалған жоқ. Екі топтағы ерлер арасында да пролактин концентрациясымен байланысты болуы ықтимал жағымсыз құбылыстар байқалған жоқ.

Класс-спецификалық әсерлері

Психозға қарсы препараттарды қабылдаған кезде мыналар: QT аралығының ұзаруы, қарыншалық аритмия, (қарыншалардың жыпылықтауы, қарыншалық тахикардия), кенеттен болатын түсініксіз өлім, жүректің тоқтап қалуы және «пируэт» типті қарыншалық тахикардия байқалуы мүмкін.

Сондай-ақ, психозға қарсы дәрілік заттарды қабылдаған кезде өкпе артериясының эмболиясы мен терең веналар тромбозы жағдайларын қоса, вена тромбоэмболизмі жағдайлары туралы хабарланды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затына, рisperидонға немесе қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Тревикта препаратын QT аралығын ұзартатын дәрілік заттармен, мысалы, аритмияға қарсы Ia класты (хинидин, дизопирамид сияқты), және III класты препараттармен (мысалы, амиодаронмен, соталолмен), кейбір антигистаминдік препараттармен, антибиотиктермен (мысалы, фторхинолондар), психозға қарсы басқа дәрілік заттармен және безгекке қарсы кейбір препараттармен (мысалы, мефлохин) тағайындаған кезде сақтық таныту ұсынылады. Келтірілген тізім бағдарлық сипатта және осымен шектелмейді.

Тревикта препаратының басқа дәрілік заттарға әсер ету ықтималдылығы

Палиперидонның P450 цитохромы изоферменттері арқылы метаболизденетін препараттармен клиникалық тұрғыдан маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесу танытатындығы күтілмейді.

Палиперидонның орталық жүйке жүйесіне (ОЖЖ) әсерін ескере отырып («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз), Тревикта препаратының орталықтық әсері бар басқа дәрілік заттармен мысалы, анксиолитиктермен, антипсихотиктердің көпшілігімен, ұйықтататын дәрілермен, апиындармен және т.б. немесе алкогольмен біріктірілімін сақтықпен қолдану керек.

Палиперидон леводопа мен дофаминдік рецепторлар агонистерінің әсерін әлсіретуі мүмкін. Егер бұл біріктірілім, әсіресе Паркинсон ауруының соңғы сатысында қажет деп табылса, дәрілік заттардың әрқайсысының ең төменгі тиімді дозасы пайдаланылуы тиіс.

Тревикта препаратының ортостатикалық гипотензия туғызуға қабілеттілігіне байланысты («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз), препаратты осындай қабілеті бар басқа препараттармен, мысалы, психозға қарсы басқа дәрілермен, үшциклдық антидепрессанттармен бірге қолданғанда бұл әсерінің аддитивті күшеюі байқалуы мүмкін.

Палиперидонды құрысу шегін төмендететін дәрілік заттармен (мысалы, фенотиазиндермен немесе бутирофенондармен, үшциклдық антидепрессанттармен немесе, серотонинді кері қармаудың селективті тежегіштерімен, трамадолмен, мефлохинмен және т.б.) аабайлап біріктіру керек.

Босап шығуы ұзаққа созылатын пероральді палиперидонды тепе-теңдік жағдайында (күніне 1 рет 12 мг дозада) босап шығуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроекс таблеткаларымен (күніне 1 рет 500-2000 мг дозада) бірге қолдану тепе-теңдік жағдайындағы вальпроат фармакокинетикасына әсер еткен жоқ.

Тревикта препараты мен литий арасындағы өзара әрекеттесуге зерттеулер жүргізілген жоқ, дегенмен, Тревикта препараты мен литий арасында өзара фармакокинетикалық әрекеттесудің болу ықтималдығы аз.

Басқа дәрілік заттардың Тревикта препаратына әсер ету ықтималдылығы

In vitro зерттеулер CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттерінің палиперидон метаболизміне өте аз қатысуы мүмкіндігін көрсетеді, қазіргі кезде ферменттердің палиперидон метаболизміне елеулі үлесі барын растайтын *in vitro* немесе *in vivo* деректер жоқ. Пероральді палиперидонды CYP2D6 изоферментінің ықтимал тежегіші пароксетинмен бірге қолданудан палиперидон фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсері анықталған жоқ.

Босап шығуы ұзаққа созылатын палиперидон (күніне бір рет) мен карбамазепинді (күніне екі рет 200 мг) бірге қолдану палиперидонның C_{max} және AUC шамамен 37%-ға төмендеуіне алып келді. Бұл төмендеуіне карбамазепиннің бүйректік Р-гликопротеинді индукциялауы нәтижесінде палиперидон клиренсінің 35%-ға елеулі дәрежеде артуы түрткі болады. Несеппен өзгеріссіз күйде экскрецияланатын препарат мөлшерінің болар-болмас азаюы, карбамазепинмен бірге қолдану палиперидонның CYP-түрткі болатын метаболизміне немесе биотиімділігіне болар-болмас әсер ететіндігіне болжам жасауға мүмкіндік береді. Палиперидонның плазмалық концентрациясының едәуір төмендеуі карбамазепиннің жоғарырақ дозалары кезінде байқалуы мүмкін.

Карбамазепинді тағайындаған кезде, Тревикта препаратының дозасы қайта қарастырылуы, және қажет болса, арттырылуы тиіс. Және керісінше, карбамазепинді тоқтатқан кезде Тревикта препаратының дозасы қайта қарастырылуы, және қажет болса, төмендетілуі тиіс. Тревикта препаратының ұзақ әсер ететіндігін ескеру қажет.

Босап шығуы ұзаққа созылатын пероральді палиперидонның таблеткаларының бір реттік дозасын 12 мг дозада босап шығуы ұзаққа созылатын натрий дивалпроекс таблеткаларымен (күніне бір рет 500 мг-ден екі таблетка) бірге қолдану палиперидонның C_{max} және AUC шамамен 50%-ға артуына алып келді, бұл препаратты ішу арқылы қабылдаған кезде сіңірілуінің артуы нәтижесінен болуы ықтимал. Жалпы клиренсіне ешқандай әсері байқалмағандықтан, босап шығуы ұзаққа созылатын

натрий дивалпрокс таблеткалары мен Тревикта препаратының бұлшықетішілік инъекциясы арасында клиникалық тұрғыдан елеулі өзара әрекеттесу күтілмейді. Тревикта препаратымен аталған өзара әрекеттесуге зерттеулер жүргізілген жоқ.

Тревикта препаратын рисперидонмен және пероральді палиперидонмен бірге қолдану

Палиперидон рисперидонның белсенді метаболиті болып табылатындықтан, Тревикта препаратын рисперидонмен немесе палиперидонның пероральді түрімен ұзақ уақыт бойы бірге қолданғанда сақтық таныту керек. Тревикта препараты мен басқа антипсихотиктерді бір мезгілде қолданудың қауіпсіздігі жөніндегі деректер шектеулі.

Айрықша нұсқаулар

Жедел қозу жағдайындағы немесе ауыр психоздық жағдайдағы пациенттерде қолданылуы

Тревикта препаратын жедел қозу симптомдары мен симптомдарын дереу бақылауға алуды қажет ететін ауыр психоз жағдайларын басу үшін қолданбау керек.

QT аралығы

Палиперидонды отбасылық анамнезінде жүрек-қан тамыр аурулары немесе QT аралығының ұзаруы бар пациенттерде, сондай-ақ, QT аралығын ұзартатын басқа препараттармен бірге қолданылғанда сақтық таныту керек.

Қатерлі нейролептикалық синдром

Палиперидонды қолданған кезде гипертермиямен, бұлшықеттердің сіресуімен, вегетативтік жүйке жүйесінің тұрақсыздығымен, сана бұзылуымен және қан сарысуындағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауымен сипатталатын қатерлі нейролептикалық синдром (ҚНС) дамыған жағдайлар байқалды. Қосымша клиникалық белгілеріне миоглобинурия (рамбдомиолиз) және бүйректің жедел жеткіліксіздігі кіруі мүмкін. Егер пациентте ҚНС білдіретін белгілер немесе симптомдар дамыса, палиперидонды қоса, психозға қарсы барлық препараттарды қабылдауды тоқтату қажет. Тревикта препаратының ұзақ әсер ететіндігін ескеру керек.

Кешеуілдеген дискинезия

Дофаминдік рецепторлар антагонистерінің қасиеттеріне ие дәрілік препараттарды қолдану, көбінесе тілдің және/немесе беттің еріксіз ырғақтық қимылдармен, сипатталатын кешеуілдеген дискинезияның дамуымен қатар жүрді. Кешеуілдеген дискинезия белгілері мен симптомдары пайда болған жағдайда, палиперидонды қоса, психозға қарсы барлық препараттарды тоқтату қажеттілігін қарастыру керек. Тревикта препаратының ұзақ әсер ететіндігін ескеру керек.

Лейкопения, нейтропения және агранулоцитоз

Психозға қарсы дәрілерді, соның ішінде палиперидонды қолданғанда лейкопения, нейтропения және агранулоцитоз байқалған. Анамнезінде

лейкоциттер санының клиникалық тұрғыдан елеулі азаюы немесе препаратқа тәуелді лейкопениясы/нейтропениясы бар пациенттер емдеудің алғашқы айы бойына қадағалануы тиіс, болуы мүмкін басқа себептері жоқ кезде лейкоциттер санының алғашқы, клиникалық тұрғыдан елеулі азаюы кезінде Тревикта препаратын тоқтату қажеттілігін қарастыру керек. Клиникалық тұрғыдан елеулі нейтропениясы бар пациенттер температура жоғарылауы немесе инфекция жұқтыру симптомдарының туындауына қатысты қадағалануы тиіс, ондай симптомдар дамыған жағдайда, кідіртпей сәйкесінше ем тағайындау керек. Ауыр дәрежедегі нейтропениясы бар (нейтрофилдердің абсолюттік саны $<1 \times 10^9/\text{л}$) пациенттерде Тревикта препаратын тоқтату және пациенттің жағдайын нейтрофилдер деңгейі қалпына түскенге дейін қадағалау керек. Тревикта препаратының ұзақ әсер ететіндігін ескеру қажет.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Тіпті, бұрын пероральді рisperидонның немесе пероральді палиперидонның жақсы көтерімділігі анықталған пациенттерде де аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалуы мүмкін («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Гипергликемия және қант диабеті

Палиперидонды қоса, психозға қарсы препараттармен емдеу кезінде гипергликемия, қант диабеті дамығаны немесе диабеттік кома мен кетоацидозды қоса, бұрыннан бар диабеттің өршігені туралы хабарланды. Психозға қарсы дәрілерді қабылдау жөніндегі қолданыстағы нұсқауларға сәйкес, пациенттердің жағдайына тиісінше клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады. Тревикта препаратын қабылдап жүрген пациенттер гипергликемия симптомдарының (полидипсия, полиурия, полифагия және әлсіздік сияқты) бар-жоқтығына қатысты қадағалануы тиіс және қант диабеті бар пациенттерде қандағы глюкоза деңгейіне жүйелі түрде бақылау жүргізу қажет.

Дене салмағының артуы

Тревикта препаратымен емдеу кезінде дене салмағының елеулі артқаны туралы деректер бар. Дене салмағына жүйелі түрде бақылау жүргізу қажет.

Пролактинге тәуелді ісіктері бар пациенттерде қолданылуы

Тін өсіріндісіне жүргізілген зерттеулер, пролактиннің адамда сүт безі ісіктері жасушаларының көбеюін стимуляциялауы мүмкін екендігіне болжам жасауға мүмкіндік береді. Жүргізілген клиникалық және эпидемиологиялық зерттеулерден психозға қарсы дәрілерді қабылдаумен нақты өзара байланыстылығы анықталған жоқ, препаратты анамнезі сәйкесінше пациенттерде қолданғанда сақтық таныту керек. Палиперидонды бұрыннан пролактинге тәуелді болуы мүмкін ісігі бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Ортостатикалық гипотензия

Альфа-адреноблокаторлық белсенділікке ие бола отырып, палиперидон кейбір пациенттерде ортостатикалық гипотензияны туғызуы мүмкін. Тревикта препаратымен жүргізілген клиникалық сынақтар барысында,

пациенттердің 0.3%-ында ортостатикалық гипотензиямен байланысты жағымсыз реакциялар байқалды. Тревикта препаратын белгілі жүрек-қан тамыр аурулары (мысалы, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі немесе ишемиясы, жүрек өткізгіштігінің бұзылуы), ми қанайналымының бұзылулары немесе артериялық қысымның төмендеуіне бейім жағдайлары (мысалы, сусыздану, айналымдағы қан көлемінің азаюы) бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Құрысулар

Тревикта препаратын анамнезінде құрысулар мен құрысуға дайындық шегін төмендетуі ықтимал басқа факторлары бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерде палиперидонның қан плазмасындағы концентрациясы арта түседі. Бүйрек функциясының жеңіл бұзылулары (креатинин клиренсі ≥ 50 мл/минуттан < 80 мл/минутқа дейін), бар пациенттерде дозасын түзету және пациенттің жағдайын палиперидон пальмитатының 1 айлық инъекциясымен тұрақтандыру, содан кейін пациентті Тревикта препаратына ауыстыру керек. Тревикта препаратын бүйрек функциясының орташа және ауыр дәрежедегі (креатинин клиренсі < 50 мл/мин) бұзылулары бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды. («Қолдану тәсілі және дозалары» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылулары

Бауыр функциясының ауыр бұзылуы (Чайлд-Пью бойынша С класы) бар пациенттерде қолданылуы жөнінде деректер жоқ. Палиперидонды пациенттердің аталған тобында сақтықпен қолдану керек.

Егде жастағы, деменциясы бар пациенттер

Тревикта препараты егде жастағы, деменциядан зардап шегетін пациенттерде зерттелген жоқ. Жалпы өлім қаупі мен цереброваскулярлық жағымсыз реакциялар қаупі жоғары болғандықтан, Тревикта препаратын егде жастағы, деменциядан зардап шегетін пациенттерді емдеу үшін қолдану ұсынылмайды.

Төменде келтірілген рисперидонды қолдану тәжірибесі, палиперидон үшін де тең дәрежеде қолданылады.

Жалпы өлім жағдайлары

Рисперидон, арипипразол, оланзапин және кветиапинді қоса, психозға қарсы басқа атиптік дәрілерді қолданып жүргізілген, бақыланатын 17 клиникалық зерттеудің айқаспалы талдауы деменциясы бар егде жастағы пациенттерде, плацебомен салыстырғанда өлім қаупінің жоғарылығын көрсетті. Рисперидон және плацебо қабылдаған науқастар арасында, өлім жағдайы сәйкесінше 4% және 3.1% құрады.

Цереброваскулярлық жағымсыз әсерлері

Рандомизацияланған плацебо бақыланатын клиникалық зерттеулерден деменциясы бар пациенттер тобында рисперидон, арипипразол және оланзапинді қоса, психозға қарсы кейбір атиптік дәрілерді қабылдаған

кезде, ми қанайналымы бұзылуы қауіпінің шамамен 3 есе артқаны байқалды. Аталған қауіптің арту механизмі белгісіз.

Паркинсон ауруы және Леви денешіктерімен жүретін деменция

Дәрігер Паркинсон ауыруы немесе Леви денешіктерімен жүретін деменциясы бар пациенттерде Тревикта препаратын тағайындаған кезде пайдасы мен қауіпін салыстыруы тиіс, өйткені пациенттердің екі тобы да қатерлі нейролептикалық синдром (ҚНС) дамуы қауіпінің артуына ұшырауы және психозға қарсы дәрілерге сезімталдығы жоғары болуы мүмкін. Жоғары сезімталдық көріністеріне сананың шатасуын, ауыруды сезінудің азаюын, жиі құлаумен жүретін постуральді тұрақсыздықты, сондай-ақ, экстрапирамидалық симптомдарды жатқызуға болады.

Приапизм

Альфа-адренорецепторларды бөгеуге қабілетті психозға қарсы дәрілік заттарды соның ішінде, палиперидонды) қолданған кезде приапизм дамуы мүмкіндігі хабарланды. Пациентер, егер приапизм 4 сағат ішінде басылмаса, шұғыл медицинсалық көмекке жүгіну қажеттілігінен хабардар болуы тиіс.

Дене температурасының реттелуі

Организмнің дене температурасын төмендету қабілетінің нашарлауы нейролептиктерді қолданумен байланыстырылады. Тревикта препаратын дене температурасының жоғарылауына алып келетін немесе сусыздануға алып келетін жағдайларға ұшырауы мүмкін пациенттерге тағайындаған кезде, мысалы, күшті дене жүктемесі, қоршаған ортаның жоғары температурасының әсері кезінде, антихолинергиялық белсенділікке ие препараттармен бірге қолданғанда сақтық таныту ұсынылады.

Вена тромбоэмболизмі

Психозға қарсы дәрілермен емдеу кезінде вена тромбоэмболизмі (ВТЭ) жағдайлары байқалды. Психозға қарсы препараттарды қабылдап жүрген пациенттерде вена тромбоэмболизмінің даму қауіпі жиі болатындықтан, Тревикта препаратымен емдеуге дейін және емдеу кезінде, вена тромбоэмболизмі дамуының барлық ықтимал қауіп факторларын анықтау және алдын алу шараларын қолдану қажет.

Құсуға қарсы әсері

Құсуға қарсы әсері палиперидонмен жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулерде байқалды. Бұл әсерінің көрінісі, белгілі бір дәрілік препараттармен артық дозалану белгілері мен симптомдарын бүркемелеуі немесе ішектің бітелуі, Рейе синдромы немесе ми ісігі сияқты жағдайларды бүркемелеуі мүмкін.

Препаратты енгізу

Тревикта препараты инъекциясының байқаусызда қантамырға түсіп кетуін болдырмау үшін, сақтық таныту қажет.

Интраоперациялық босаң нұрлы қабық синдромы

Интраоперациялық босаң нұрлы қабық синдромы (IFIS) Тревикта препараты сияқты α_1 -адренорецепторлардың антагонистерімен ем қабылдаған пациенттерде катарактаны алып тастау үшін жүргізілген

операциялық араласу кезінде байқалды, («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Интраоперациялық босаң нұрлы қабық синдромы операциялық араласуды жүргізу кезіндегі және жүргізгеннен кейінгі офтальмологиялық асқынулар қаупін арттыруы мүмкін. Операцияны жүргізетін дәрігер, пациенттің α_1 -адренорецепторлардың антагонистеріне тән белсенділікке ие препараттарды қабылдағандығы немесе қабылдап жүргендігі туралы алдын-ала хабардар болуы тиіс. Операциялық араласудың алдында α_1 -адренорецепторлар антагонистерімен емдеуді тоқтатудың ықтимал пайдасы анықталған жоқ, және психозға қарсы препараттармен емдеуді тоқтатумен байланысты қауіптерді ескере отырып бағалануы тиіс.

Жүктілік

Палиперидонды жүктілік кезінде қолдану туралы талапқа сай деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулерден палиперидон пальмитатын бұлшықет ішіне енгізген немесе палиперидонды ішу арқылы қабылдаған кезде тератогендік әсері анықталған жоқ, сонымен қатар, ұрпақ өрбітуге уыттылығының басқа түрлері байқалды. Егер әйел жүктіліктің үшінші триместрінде психозға қарсы препараттарды (палиперидонды қоса) қабылдаса, жаңа туған сәбилерде ауырлық дәрежелері мен ұзақтығы әр түрлі экстрапирамидалық бұзылыстардың және/немесе тоқтату синдромының туындау қаупі болады. Бұл симптомдарға ажитацияны, гипертонияны, гипотония, треморды, ұйқышылдықты, респираторлық бұзылулар немесе тамақтандыру бұзылуларын жатқызуға болады. Жаңа туған сәбилерді мұқият қадағалау керек.

Палиперидон қан плазмасында Тревикта препаратының бір рет инъекцияланған сәтінен бастап 18 айға дейін анықталатындықтан, препарат әсерінің ұзаққа созылатындығын ескеру керек, өйткені палиперидонның болашақ ана мен жүктілік ағымына әсері жаңа туған сәбидегі жағымсыз реакцияларға алып келкі мүмкін.

Лактация

Палиперидон емшек сүтімен, емізулі балаға палиперидонның бала емізетін анаға емдік дозаларының әсер етуіне ұқсас әсер ететін мөлшерлерде бөлініп шығады. Палиперидон қан плазмасында Тревикта препаратының бір реттік инъекциясы сәтінен бастап 18 ай бойы анықталғандықтан, препараттың ұзақ әсер ететіндігін ескеру керек, өйткені, егер тіпті Тревикта препараты жаңа туған сәбиге күтім жасаудан біраз бұрын енгізілсе де, жаңа туған сәбиге күтім жасауға қауіп төнуі мүмкін. Тревикта препараты бала емізу кезеңінде қолданылмауы тиіс.

Фертильділік

Клиникаға дейінгі зерттеулерде сәйкесінше әсерлер байқалған жоқ.

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

Палиперидон жүйке жүйесіне әсер етуі мүмкіндігіне және седативтік әсері, ұйқышылдық, естен тану, бұлыңғыр көру сияқты көзбен көру әсерлеріне байланысты, көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару

кабілетіне аздаған немесе орташа әсер етуі мүмкін («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз). Осылайша, пациенттерге, өздерінің Тревикта препаратына жекелей сезімталдығы анықталғанға дейін көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқарудан бас тарту ұсынылады.

Артық дозалануы

Тұтас алғанда, күтілетін белгілер мен симптомдары – олар палиперидонның белгілі фармакологиялық әсерлерінің күшеюі нәтижесінде туындайтын симптомдар, яғни, ұйқышылдық және седативтік әсері, тахикардия және артериялық гипотензия, QT аралығының ұзаруы және экстрапирамидалық симптомдар. Оральді палиперидонмен артық дозаланған пациенттерде Torsade de pointes («пируэт» типті қарыншалық тахикардия) мен қарыншалардың фибрилляциясы туралы хабарланған. Жедел артық дозалану жағдайында бірнеше препаратты қабылдаудан артық дозалану ықтималдылығын қарастыру керек.

Емі: Емдеудің қажеттілігіне және пациенттердің қалпына келуіне баға беру кезінде дәрілік заттың босап шығуының ұзаққа созылатындығын және палиперидонның жартылай шығарылу кезеңінің ұзақтығын ескеру керек. Палиперидонға арнайы антидоты жоқ. Жалпы демеуші шараларды жүзеге асыру, тыныс жолдарының өткізгіштігін, өкпенің жеткілікті желдетілуін және қанның оттегімен қанығуын қамтамасыз ету және демеп отыру керек.

Болуы мүмкін аритмияны анықтау үшін, ЭКГ мониторингін қоса, жүрек-қантамыр жүйесінің функциясына тұрақты бақылау жүргізуді кідіртпей бастау керек. Артериялық қан қысымы төмендеген және тамыр коллапсы жағдайында тиісінше шараларды қолдану, мысалы, ерітінділерді және/немесе симпатомиметиктерді вена ішіне енгізу керек. Ауыр экстрапирамидалық симптомдар дамыған жағдайда, антихолинергиялық препараттар қолданылады. Тұрақты медициналық қадағалауды және пациенттің жағдайына мониторинг жүргізуді уыттану симптомдары толықтай жойылғанға дейін жалғастыру керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

1.315, 1.750 немесе 2.625 мл препараттан циклоолефин сополимерінен жасалған шприцке құйылады.

Алдын-ала толтырылған 1 шприц, 2 ине (дельта тәрізді және бөксе бұлшықетіне арналған) полиэтилен үлбірмен жабылған пластик тұғырға орнатылып, медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Янссен Фармацевтика НВ, Бирс, Бельгия

Қаптаушы

Янссен Фармацевтика НВ, Бирс, Бельгия

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнімнің (тауардың) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы

050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com