

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.02.2009 № 50
Реєстраційне посвідчення
№ UA/9257/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

02.08.13 № 684

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ВІВІТРОЛ
(VIVITROL®)

Склад:

діюча речовина: налтрексон – 380 мг (додається надлишок 12,9 %);
допоміжна речовина: полімер 75:25 DLJN1 [полі(d,l-лактид-когліколід)] – 840 мг;
розчинник: натрію карбоксиметилцелюлоза – 30 мг, полісорбат 20 – 1 мг, натрію хлорид – 9 мг, вода для ін'єкцій *qs* – до 1 мл.

Лікарська форма. Порошок для приготування суспензії пролонгованої дії для внутрішнього язогового введення по 380 мг у флаконах №1 у комплекті з розчинником.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування алкогольної залежності.
Код АТС N07B B04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування алкогольної залежності у пацієнтів, здатних утриматися від прийому алкоголю перед початком лікування.

Профілактика рецидиву опіоїдної залежності після опіоїдної детоксикації.

Протипоказання.

Вівітрол протипоказаний:

- хворим на гострий гепатит або печінкову недостатність;
- хворим, які приймають наркотичні (опіоїдні) анагетика;
- хворим з існуючою фізіологічною опіатною залежністю;
- хворим у стані гострої відміни опіатів;
- хворим, які не пройшли провокаційну пробу налоксоном, або тим, хто має позитивний результат тесту на наявність опіатів у сечі;
- хворим з гіперчутливістю до налтрексону, полілактиду-ко-гліколіду або до будь-якого наповнювача чи компонента розчинника.

Спосіб застосування та дози.

Пацієнти повинні утримуватися від вживання алкоголю на початку лікування Вівітролом. Препарат слід застосовувати в рамках відповідної програми усунення алкогольної залежності, що включає психосоціальну підтримку.

Пацієнти з опіоїдною залежністю, в тому числі ті, хто лікується від алкогольної залежності, не повинні одержувати опіоїди на початку лікування Вівітролом.

Вівітрол повинні вводити тільки кваліфіковані медичні працівники.

Рекомендована доза Вівітролу становить 380 мг внутрішньом'язово 1 раз на 4 тижні або 1 раз на місяць. Препарат слід вводити у сідничний м'яз, чергуючи сідниці. Вівітрол не можна вводити внутрішньовенно.

Якщо хворий пропустив чергову дозу, то наступну дозу слід ввести якомога швидше.

Перед застосуванням Вівітролу не приймати налтрексон перорально.

Відновлення лікування після перерви.

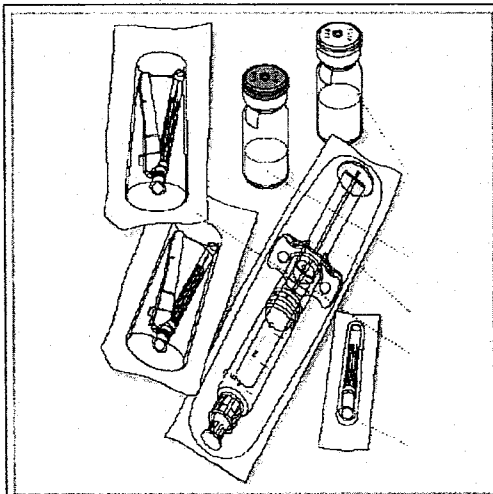
Дані про відновлення лікування після перерви на даний час відсутні.

Переведення пацієнтів, хворих на алкоголізм, з перорального налтрексону на Вівітрол

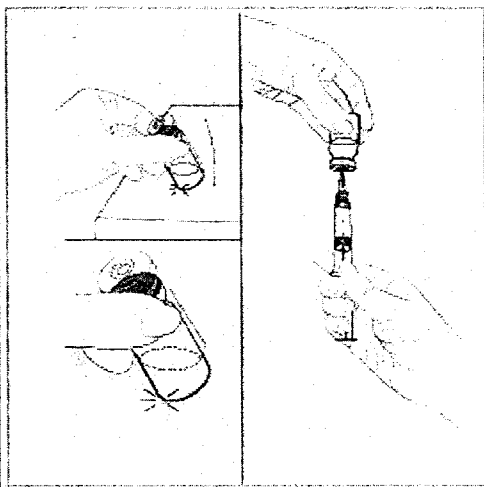
Немає систематизованих даних про переведення пацієнтів, хворих на алкоголізм, які приймали налтрексон перорально, на Вівітрол.

Приготування препарату для ін'єкцій

Вівітрол слід суспендувати тільки в розчиннику, що входить у комплект препарату, і вводити за допомогою голки, що знаходиться у комплекті. У комплекті також є запасна голка із захисним ковпачком, призначена для введення препарату. Не можна замінювати компоненти комплекту на будь-які інші. Для забезпечення точного дозування необхідно чітко дотримуватись вказівок щодо приготування препарату. Слід дотримуватись правил асептики.



До набору входять:
флакон із порошком мікросфер Вівітролу (синя кришечка);
флакон із розчинником;
одноразовий шприц;
коротка голка для приготування суспензії;
2 голки із захисним ковпачком для ін'єкцій.



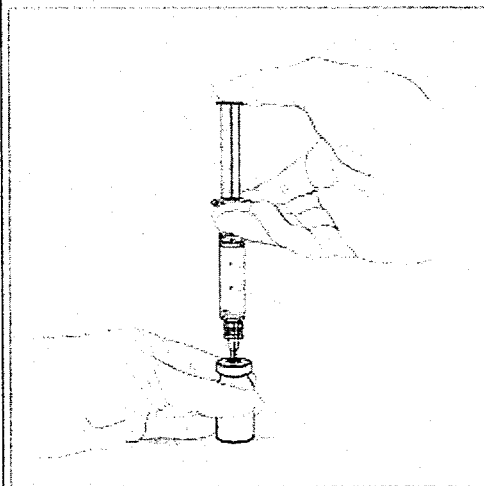
Перед використанням вийміть комплект з холодильника і дайте йому нагрітися до кімнатної температури (приблизно протягом 45 хв).

КОМПЛЕКТ НЕ МОЖНА НАГРІВАТИ ВИЩЕ 25 °С.

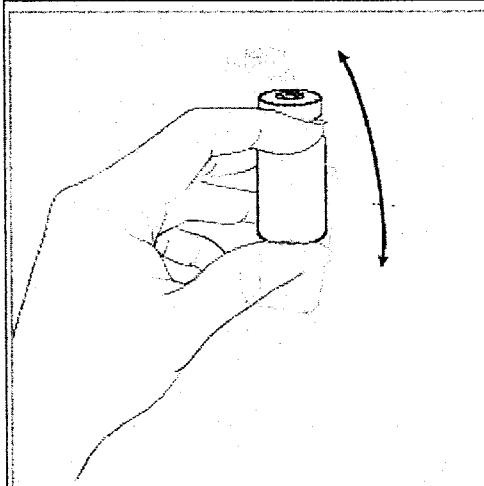
Для полегшення перемішування постукайте денцем флакона з порошком по твердій поверхні, щоб розпушити порошок. Зніміть з обох флаконів захисні кришечки. **НЕ ЗАСТОСОВУЙТЕ ПРЕПАРАТ, ЯКЩО ЗАХИСНІ КРИШЕЧКИ ФЛАКОНІВ ПОШКОДЖЕНІ АБО ВІДСУТНІ.**

Протріть верх флаконів спиртовою салфеткою.

Одягніть на шприц коротку голку для приготування суспензії та відберіть із флакона з розчинником 3,4 мл розчину. У флаконі може залишитися деяка кількість розчинника.

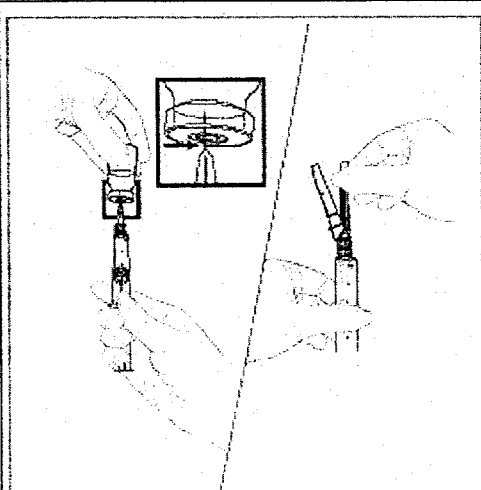


Введіть 3,4 мл розчинника у флакон з порошком мікросфер Вівітролу.



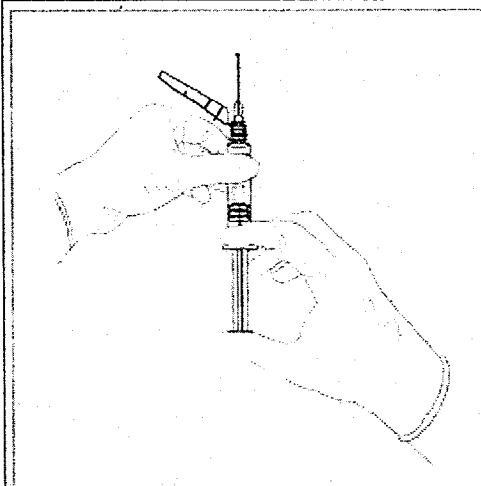
Перемішайте розчинник і порошок, інтенсивно струшуючи флакон протягом приблизно 1 хвилини. Перед переходом до наступного етапу переконайтеся у рівномірному суспендуванні порошку.

ПРАВИЛЬНО ЗМІШАНА СУСПЕНЗІЯ ПОВИННА МАТИ МОЛОЧНО-БІЛИЙ КОЛІР, НЕ МІСТИТИ ГРУДОЧОК І ВІЛЬНО СТІКАТИ ПО СТІНКАХ ФЛАКОНА.



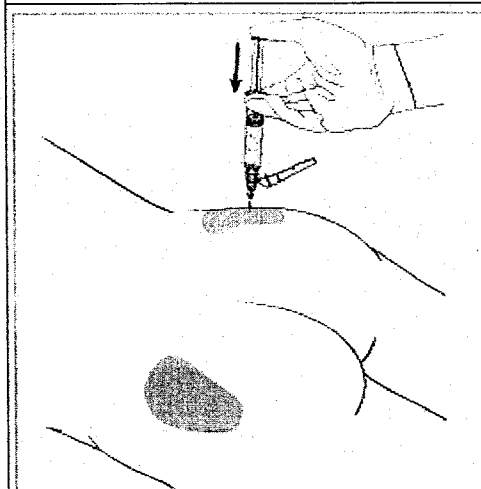
Одразу після суспендування відберіть у шприц через ту ж голку приблизно 4,2 мл суспензії.

Зніміть цю голку і надягніть на шприц голку для ін'єкцій.



Тримаючи шприц голкою вгору, постукайте пальцем по шприцу для звільнення від бульбашок повітря, потім видавіть поршнем вміст, доки у шприцу не залишиться 4 мл суспензії.

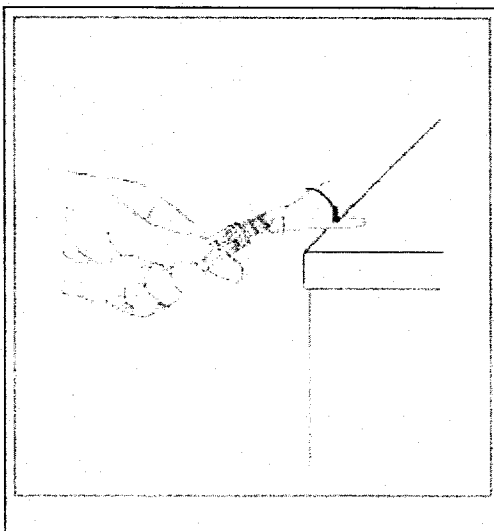
ТЕПЕР СУСПЕНЗІЯ ГОТОВА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЇ, І ЇЇ НЕОБХІДНО НЕГАЙНО ВВЕСТИ.



Введіть голку глибоко в сідничний м'яз. Не забудьте перед введенням суспензії потягнути за поршень, щоб упевнитись, що ви не потрапили у кровеносну судину.

Повільно та обережно введіть суспензію, чередуючи сідниці для кожного наступного введення.

Якщо при перевірці аспірується кров або голка забилася, не вводьте препарат! Замініть голку на запасну та введіть препарат у сусідню ділянку тієї ж сідниці, знову провівши аспіраційну пробу. **ВІВТРОЛ НЕ МОЖНА ВВОДИТИ ВНУТРІШНЬОВЕННО!**



Після ін'єкції закрийте голку, натиснувши на захисний ковпачок, прикладений до твердої поверхні. Використання захисного ковпачка запобігає розбризкуванню залишків препарату, що може залишитися в голці після ін'єкції.

ПРИБЕРІТЬ УСІ ВИКОРИСТАНІ І НЕВИКОРИСТАНІ КОМПОНЕНТИ КОМПЛЕКТУ ПРЕПАРАТУ У КОНТЕЙНЕР ДЛЯ ВІДХОДІВ.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень були виявлені такі побічні ефекти, як тяжкі реакції у місці введення, еозинофільна пневмонія, серйозні випадки алергічних реакцій, ненавмисна індукція відміни опіоїдів, випадкове передозування опіоїдів, депресія та явища суїцидального характеру.

Акогольна залежність.

Під час клінічних досліджень тривалістю до 6 місяців 9 % пацієнтів з алкогольною залежністю, яких лікували Вівітролом, припинили лікування через виникнення побічних ефектів. У групі пацієнтів з алкогольною залежністю, яким вводили плацебо, лікування внаслідок побічних ефектів припинили 7 % пацієнтів. Найчастіші причини відмови від лікування Вівітролом – реакції у місці введення (3 %), нудота (2 %), вагітність (1 %), головний біль (1 %) і несприятливі явища суїцидального характеру (0,3 %). У групі хворих, які отримували ін'єкції плацебо, через виникнення реакцій у місці введення, лікування припинив лише 1 % пацієнтів.

Опіоїдна залежність.

Під час клінічних досліджень тривалістю до 6 місяців 2 % пацієнтів з опіоїдною залежністю, яких лікували Вівітролом, припинили лікування через побічні ефекти, такий же показник (2 %) і у пацієнтів з опіоїдною залежністю, які отримували плацебо.

Нижче зазначено побічні явища, що спостерігалися у ході клінічних досліджень більш ніж у 5 % випадків у хворих з алкогольною залежністю, ступінь вираженості цих побічних явищ характеризувався як легкий і помірний.

З боку травної системи:

нудота, блювання, часті дефекації, шлунково-кишкові розлади, рідкі випорожнення, біль в животі, дискомфорт у шлунку, сухість у роті, анорексія, зниження апетиту, порушення апетиту, зубний біль.

Психічні розлади:

безсоння, порушення сну, депресія, занепокоєння.

З боку дихальної системи:

інфекції верхніх дихальних шляхів, ларингіт, синусит, фарингіт (у тому числі стрептококовий), назофарингіт.

Загальні розлади і реакції в місці введення:

біль, болючість, ущільнення, припухлість, свербіж, крововилив, астенія, тривога, летаргія, в'ялість, первинні вузлові потовщення.

З боку опорно-рухового апарату:

артрит, біль у суглобах, скутість у суглобах, біль у спині, біль у кінцівках, спазм м'язів, посмикування м'язів, скутість в м'язах.

З боку шкіри і підшкірної клітковини:

висипання, папульозні висипання, пітниця.

З боку нервової системи:

головний біль, мігрень, запаморочення, знепритомнення, сонливість, седативний стан.

Нижче зазначено побічні явища, що зустрічались у ході клінічних досліджень більш ніж у 2 % випадків хворих з опіоїдною залежністю, ступінь вираженості цих побічних явищ характеризувався як легкий і помірний.

Дослідження: збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гаммаглутамілтрансферази (ГГТ).

Інфекції та інвазії: назофарингіт, грип.

Психічні розлади: безсоння.

Судинні розлади: артеріальна гіпертензія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: біль у місці введення.

З боку травної системи: зубний біль.

З боку нервової системи: головний біль.

Побічні явища, виявлені у ході клінічних досліджень препарату

З боку травної системи:

дискомфорт у шлунку, спотворення смаку, збільшення апетиту, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, запор, метеоризм, геморої, коліт, шлунково-кишкова кровотеча, паралітична непрохідність кишечника, периректальний абсцес, гастроентерит, абсцес зуба, гострий панкреатит.

Загальні розлади і реакції у місці введення:

підвищення температури, летаргія, тремор, біль у грудях, стисненість у грудях, зубний біль, втрата маси тіла, збільшення маси тіла, набряк обличчя, подразливість, гарячка, озноб, еритема.

Психічні розлади:

дратівливість, порушення сну, синдром відміни алкоголю, агітація, ейфоричний настрій, делірій.

З боку нервової системи:

порушення уваги, мігрень, зниження розумової діяльності, судоми, ішемічний інсульт, аневризми мозкових артерій, парестезія, порушення уваги.

З боку опорно-рухового апарату:

біль у кінцівках, спазм м'язів, скованість у суглобах, міалгія.

З боку шкіри і підшкірної клітковини:

посилене потовиділення (у тому числі вночі), свербіж, целюліт, кон'юнктивіт.

З боку дихальної системи:

біль у горлі, диспное, закладеність носа, хронічна обструктивна хвороба легень, грип, бронхіт, пневмонія, фаринголарингеальний біль.

З боку обміну речовин:

тепловий удар, зневоднення, гіперхолестеринемія.

З боку серцево-судинної системи:

підвищення артеріального тиску, припливи, тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз, прискорене серцевиття, фібриляція передсердь, інфаркт міокарда, стенокардія, нестабільна стенокардія, застійна серцева недостатність, атеросклероз коронарних артерій, легенева емболія.

З боку крові та лімфи:

лімфаденопатія, у тому числі шийний аденіт, підвищення рівня лейкоцитів у крові, еозинофілія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

сезонна алергія, реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк і кропив'янка.

З боку сечостатевої системи:

викидень, зниження лібідо, інфекції сечовивідних шляхів, зниження рівня креатинфосфокінази.

Гепатобіліарна система:

холелітіаз, збільшення рівня АЛТ та АСТ, гострий холецистит.

Інфекції та інвазії:

ларингіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, загострення перебігу ВІЛ у ВІЛ-інфікованих.

З боку органів зору:

кон'юнктивіт, порушення зору.

Побічні ефекти, які спостерігалися у постмаркетинговому періоді

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію

Повідомлялося про виникнення реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію, у постмаркетинговий період.

Оклюзія сітківки.

Оклюзія ретинальної артерії після застосування іншого ін'єкційного лікарського засобу, що містить полімер [полі(d,l-лактид-когліколід)], під час післяреєстраційних досліджень зустрічалася дуже рідко і спостерігалася при наявності аномального атріовенозного анастомозу. При застосуванні Вівітролу не було зареєстровано випадків оклюзії ретинальної артерії. Вівітрол слід застосовувати у вигляді ін'єкцій у сідничний м'яз та запобігати потраплянню у кровоносні судини.

Передозування.

Дані щодо передозування препарату обмежені. Однак у 5 здорових добровольців дози до 784 мг не спричинили будь-яких побічних ефектів. Найпоширенішими проявами передозування були реакції у місці введення, нудота, біль у животі, сонливість та запаморочення. Значного збільшення печінкових ферментів також не спостерігалось. У випадку передозування необхідно провести відповідні підтримуючі заходи лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрольованих досліджень застосування Вівітролу за участю вагітних жінок не проводилось. Препарат можна застосовувати у період вагітності, тільки якщо очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

Дослідження на тваринах впливу Вівітролу на розвиток плода не проводилися. Застосування перорального налтрексону досліджувалося на вагітних кролях та щурах.

Тератогенний вплив.

Налтрексон збільшує частоту викиднів у мишей у дозі ≥ 30 мг/кг/день (11-кратне співвідношення з дозою для людини, базуючись на $AUC_{(0-28d)}$) та у кролів при прийомі перорально ≥ 60 мг/кг/день (2-кратне співвідношення з дозою для людини, базуючись на $AUC_{(0-28d)}$).

Адекватні дані щодо виникнення тератогенності при дозі 200 мг/кг/день (175- та 14-кратне співвідношення, у мишей та кролів відповідно, з дозою для людини, базуючись на $AUC_{(0-28d)}$) перорально протягом органогенезу відсутні.

Перейми і пологи.

Можливий вплив Вівітролу на тривалість переймів у жінок не досліджений.

Годування груддю.

Відмічено виділення налтрексону і 6- β -налтрексолу у грудне молоко. Через потенційну канцерогенність та ймовірність виникнення у грудних дітей серйозних побічних явищ, слід прийняти рішення про припинення терапії Вівітролом під час годування груддю або припинення годування груддю при лікуванні препаратом залежно від важливості терапії для матері.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Вівітролу дітям не встановлені. Фармакокінетика у дітей не досліджувалася.

Особливі заходи безпеки.

Порушення функції печінки.

Фармакокінетика Вівітролу не змінюється у хворих зі слабким або помірно вираженим порушенням функції печінки (клас А і В за класифікацією Чайлд-П'ю). Таким хворим корекції доз не потрібні. У хворих з тяжким порушенням функції печінки фармакокінетика Вівітролу не вивчалась.

Порушення функції нирок.

Хворим з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) корекція дози не потрібна. У хворих з помірно вираженою та тяжкою нирковою недостатністю фармакокінетика Вівітролу не вивчалась. У зв'язку з тим, що налтрексон та його первинний метаболіт виводяться з організму головним чином із сечею, призначати пацієнтам з помірно вираженою та тяжкою нирковою недостатністю слід з обережністю.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію.

Під час клінічних досліджень та у постмаркетинговий період повідомлялося про випадки кропив'янки, ангіоневротичного набряку та анафілаксії. Слід попередити пацієнтів про можливе виникнення реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію. При перших симптомах анафілаксії слід звернутися до лікаря та припинити лікування Вівітролом.

Пацієнти літнього віку.

У дослідженнях брали участь хворі з алкогольною залежністю, серед яких 2,6 % (n=26) віком > 65 років та один хворий > 75 років, але клінічні дослідження проводилися тільки серед хворих віком до 65 років. Хворі з опіоїдною залежністю віком понад 65 років не брали участі у дослідженнях. Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку не досліджувалася.

Гепатотоксичність.

Прийом надлишкових доз налтрексону може призвести до гепатоцелюлярних порушень. Налтрексон протипоказаний при гострих гепатитах та печінковій недостатності. Призначення Вівітролу пацієнтам з захворюваннями печінки в активній фазі повинно бути ретельно продумано та обґрунтовано, зважаючи на ризик виникнення порушень функції печінки. Співвідношення між безпечною дозою налтрексону та дозою, що спричиняє порушення функції печінки, становить ≤ 5 .

Пацієнтам слід знати про можливість розвитку порушень функції печінки та своєчасно звертатися за допомогою у разі виникнення симптомів гострого гепатиту. При виникненні таких симптомів лікування Вівітролом слід припинити.

Еозинофільна пневмонія.

У ході клінічних досліджень Вівітролу зареєстрований 1 випадок підозри та 1 випадок власне еозинофільної пневмонії. Обидва випадки були вилікувані за допомогою антибіотиків та кортикостероїдів. Причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням Вівітролу і розвитком еозинофільної пневмонії не з'ясований. Однак при розвитку прогресуючої задишки та гіпоксії у хворого, що отримує Вівітрол, потрібно негайно звернутися за допомогою, а лікарям слід враховувати можливість розвитку еозинофільної пневмонії.

Ненавмисна індукція відміни опіатів.

Для попередження розвитку синдрому гострої відміни або посилення існуючого субклінічного синдрому відміни перед початком застосування Вівітролу в організмі хворого не повинно бути опіоїдів. Для цього пацієнти повинні припинити прийом опіоїдів не менше ніж за 7-10 днів до початку лікування Вівітролом.

Оскільки відсутності опіоїдів у сечі часто недостатньо для підтвердження відсутності опіоїдів в організмі, то при наявності ризику розвитку реакції відміни перед застосуванням Вівітролу слід провести провокаційну пробу з налоксоном.

Спроба подолання опіатної блокади.

Вівітрол не призначений для блокади дії опіоїдів або лікування опіатної залежності. Хоча Вівітрол є активним опіатним антагоністом тривалої дії, спричинену ним блокаду опіоїдних рецепторів можна подолати. Це є потенційним ризиком, оскільки хворі можуть спробувати самостійно подолати цю блокаду шляхом підвищення дози екзогенних опіоїдів. Будь-яка спроба хворого подолати блокаду за допомогою опіоїдів небезпечна.

Оскільки концентрація екзогенних опіоїдів у плазмі крові одразу після їх введення може бути достатньою для подолання конкурентної блокади опіоїдних рецепторів, то це може нашкодити здоров'ю хворого. Хворий може піддаватися ризику загрозливої для життя опіоїдної інтоксикації (зупинка дихання, судинний колапс). Хворого слід проінформувати про серйозні наслідки спроби подолання опіоїдної блокади.

Також існує можливість того, що хворий, який отримував Вівітрол, стане більш чутливим до менших доз опіоїдів, ніж до лікування. Це може призвести до опіоїдної інтоксикації, що загрожує життю (зупинка дихання, судинний колапс). Хворі повинні знати про те, що після припинення лікування Вівітролом вони можуть бути більш чутливими до менших доз опіоїдів.

Знеболювання.

Вівітрол може усувати ефект опіоїдних аналгетиків. При необхідності знеболювання слід розглянути можливість застосування неопіоїдних аналгетиків, регіональної або місцевої анестезії/знеболювання, бензодіазепінів або загальної анестезії.

При необхідності застосування опіоїдних аналгетиків може виникнути потреба у збільшенні дози, що може супроводжуватися посиленням або подовженням супутнього пригнічення дихання. Перевагу віддають швидкодіючим опіоїдним аналгетикам, що володіють мінімальною здатністю пригнічувати дихання. Дозу аналгетика слід коригувати залежно від ефекту для конкретного хворого. Слід бути готовими до розвитку неспецифічних ефектів (не обумовлених взаємодією з рецептором, а, ймовірно, пов'язаних із викидом гістаміну) – набряку обличчя, свербіжу, генералізованої еритеми, бронхоспазму. Незалежно від того, який засіб обраний для блокади Вівітролу, слід ретельно контролювати стан хворого, спостереження повинен здійснювати персонал, що має відповідну кваліфікацію, при наявності наготові обладнання і спеціалістів для серцево-легеневої реанімації.

Депресія та суїцидальна поведінка.

Під час клінічних досліджень Вівітролу небажані явища суїцидального характеру (суїцидальні думки, спроби самогубства) спостерігалися нечасто, однак реєструвались частіше у пацієнтів, які приймали Вівітрол, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо (1% проти

0). У деяких випадках суїцидальні думки та поведінка спостерігалися після завершення дослідження, але були наслідками депресії, що розвинулася під час лікування препаратом. Були два самогубства, в обох випадках пацієнти приймали Вівітрол. Припинення лікування препаратом у зв'язку з розвитком депресії частіше спостерігалось у групі пацієнтів, які приймали Вівітрол (1%), ніж у групі плацебо (0). У ході 24-тижневого дослідження небажані явища, пов'язані з депресивним настроєм, спостерігалися у 10 % пацієнтів, які приймали Вівітрол у дозі 380 мг, порівняно з 5 % пацієнтів, які приймали плацебо.

За хворими на алкоголізм (включаючи тих, хто приймає Вівітрол) слід спостерігати для виявлення розвитку депресії або суїцидального настрою. При лікуванні Вівітролом потрібно попередити родичів та осіб, що доглядають хворих, про необхідність контролю за станом хворих для виявлення розвитку депресії або суїцидального настрою та про необхідність інформування лікаря про такі симптоми.

Відміна алкоголю.

Застосування Вівітролу не усуває і не послаблює симптомів відміни алкоголю.

Реакції у місці ін'єкції.

Ін'єкції Вівітролу можуть супроводжуватися болем, болючістю, ущільненням, припухлістю, почервонінням, свербіжем, набряком, але в цілому вони добре переносяться хворими. Може з'явитися ущільнення, яке зазвичай є невеликим і самостійно розсмоктується за декілька тижнів. У ході клінічних досліджень зареєстрований один випадок ущільнення, яке продовжувало збільшуватися через 4 тижні і потребувало хірургічного видалення. Були зареєстровані випадки розвитку абсцесу, стерильного абсцесу, ущільнення та некрозу, деякі з них потребували хірургічного видалення. Хворих слід інформувати про те, що якщо вогнище ущільнення продовжує збільшуватися через 4 тижні, то вони повинні звернутися до лікаря.

Вівітрол слід призначати внутрішньом'язово, у сідничний м'яз, підшкірні ін'єкції можуть призвести до тяжких реакцій у місці ін'єкції. Необхідно використовувати голки з комплекту. Не рекомендується вводити засіб за допомогою інших голок. Довжина голки (1,5 чи 2 дюйми) залежить від конституційних особливостей тіла. Лікар повинен контролювати правильність введення засобу, а також запропонувати альтернативне лікування, якщо конституційні особливості тіла виключають використання однієї з голок.

При перших симптомах побічних реакцій слід звернутися до лікаря. Пацієнти можуть спостерігати появу абсцесу, целюліту, гематоми, стерильного абсцесу, некрозу або набряку. Деякі із зазначених випадків можуть потребувати хірургічного втручання, включаючи видалення некротичних тканин.

Загальні.

Як і будь-який інший препарат для внутрішньом'язових ін'єкцій, Вівітрол слід з обережністю застосовувати хворим з тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями згортання крові (такими як гемофілія, тяжка печінкова недостатність тощо).

Вплив на лабораторні показники.

У пацієнтів, які лікувалися Вівітролом, спостерігалось підвищення рівня еозинофілів, однак після кількох місяців лікування рівень еозинофілів нормалізувався.

У пацієнтів з алкогольною залежністю, які отримували високі дози препарату, спостерігалось зниження рівня тромбоцитів у середньому до $17,8 \times 10^3$ /мкл порівняно з $2,6 \times 10^3$ /мкл у групі пацієнтів, які приймали плацебо. Однак у ході подальших рандомізованих досліджень впливу Вівітролу на збільшення кровотеч не доведено.

Після 24 тижнів лікування пацієнтів з опіоїдною залежністю спостерігалось зниження рівня тромбоцитів до $62,8 \times 10^3$ /мкл порівняно з $39,9 \times 10^3$ /мкл у групі пацієнтів, які приймали плацебо.

Підвищення рівня АСТ при лікуванні Вівітролом у пацієнтів з алкогольною залежністю було таким, як і при застосуванні налтрексону перорально, та становило 1,5 % порівняно з 0,9 % у групі пацієнтів, які приймали плацебо.

У пацієнтів з опіоїдною залежністю при лікуванні Вівітролом рівень АЛТ збільшився до 61/л порівняно з 48/л у групі пацієнтів, які приймали плацебо. Рівень АСТ збільшився до 40/л порівняно з 31/л у групі пацієнтів, які приймали плацебо.

У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які лікувалися Вівітролом, спостерігалось збільшення рівня креатинфосфокінази, як правило, у 1-2 рази порівняно з верхньою межею норми. Подібні показники спостерігалися і при застосуванні перорального налтрексону. Однак були зареєстровані випадки збільшення цього ферменту у 4 рази та навіть у 35 разів у пацієнтів, які приймали налтрексон перорально та Вівітрол відповідно. При проведенні деяких імуноферментних аналізів сечі можливе виявлення хибнопозитивного результату на низку препаратів, особливо опіоїдів. Додаткова інформація міститься в інструкції з проведення цих аналізів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не досліджена.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами, та інші види взаємодій.

Клінічних досліджень взаємодії Вівітролу з іншими лікарськими засобами не проводилося. Оскільки налтрексон не є субстратом ферменту системи цитохрому, індуктори або інгібітори цих ферментів навряд чи будуть впливати на кліренс Вівітролу.

Застосування Вівітролу може послаблювати ефект препаратів, які містять опіоїди, наприклад засобів від кашлю та застуди, засобів від діареї та опіоїдних анальгетиків. Показники безпеки застосування Вівітролу разом з антидепресантами та без них однакові.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Налтрексон являє собою опіоїдний антагоніст з найбільшим спорідненням з опіоїдними мю-рецепторами. Окрім антагонізму опіоїдних рецепторів, препарат не володіє або володіє в дуже незначній мірі внутрішньою активністю. Застосування препарату з невідомих причин може спричинити звуження зіниці. Застосування Вівітролу не супроводжується розвитком толерантності або психічної й фізичної залежності. У пацієнтів з фізичною опіоїдною залежністю введення препарату спричинює симптом відміни.

Налтрексон блокує дію опіоїдів, конкурентно зв'язуючись з опіоїдними рецепторами головного мозку. Нейробіологічні механізми, відповідальні за зниження вживання алкоголю, що спостерігаються у пацієнтів з алкогольною залежністю, які лікуються налтрексоном, не зовсім зрозумілі, але передбачається, що механізм дії стосується ендогенної опіоїдної системи. Блокаду можна подолати підвищенням доз опіоїдів, що проявляється такими симптомами, як підвищення секреції гістаміну.

Вівітрол не є засобом аверсивної терапії і не спричинює дисульфірамподібної реакції при прийомі опіатів або алкоголю.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Вівітрол – препарат пролонгованої дії, призначений для внутрішньом'язових ін'єкцій кожні 4 тижні або 1 раз на місяць.

Після внутрішньом'язових введень зміна концентрації налтрексона в плазмі крові характеризується початковим піком із максимумом приблизно через 2 години після введення і другим піком через 2-3 дні. Починаючи приблизно з 14-го дня після введення препарату його концентрація в плазмі поступово знижується, але вимірювана концентрація зберігається більше 1 місяця.

Максимальна концентрація (C_{max}) і площа під кривою "концентрація-час" налтрексона та його основного метаболіту 6-бета-налтрексолу в плазмі крові пропорційні введеній дозі Вівітролу. Загальна експозиція налтрексона після одноразового введення 380 мг Вівітролу в 3-4 рази вище порівняно з його застосуванням внутрішньо у дозі 50 мг протягом 28 днів. Після першої ін'єкції рівноважна концентрація досягається до кінця міждозового інтервалу. Після повторного введення Вівітролу спостерігається мінімальна кумуляція (менше 15 %) налтрексона або 6-бета налтрексолу.

Розподіл.

Налтрексон слабо зв'язується з білками плазми крові *in vitro* (21 %).

Метаболізм.

Налтрексон піддається активному метаболізму в організмі. Загальний метаболіт 6-бета-налтрексол утворюється цитозольним ферментом дигідродіолдегідрогеназою. Ферменти системи цитохрому P450 не беруть участі в метаболізмі препарату. Іншими метаболітами є 2-гідрокси-3-метокси-6-бета-налтрексол і 2-гідрокси-3-метокси-налтрексон. Налтрексон та його метаболіти утворюють кон'югати з глюкуронідом.

При внутрішньом'язовому введенні Вівітролу порівняно із застосуванням перорального утворюється значно менше 6-бета-налтрексолу, що спричинено зниженим пресистемним метаболізмом у печінці.

Виведення з організму.

Налтрексон та його метаболіти виводяться переважно із сечею, причому в незміненому вигляді виводиться мінімальна кількість препарату.

Період напіввиведення налтрексона становить 5-10 днів і залежить від ступеня деградації полімеру. Період напіввиведення 6-бета-налтрексолу становить 5-10 днів.

Фармакокінетика у пацієнтів з печінковою та нирковою недостатністю.

Печінкова недостатність.

Фармакокінетика Вівітролу не змінюється у пацієнтів з легким або помірно вираженим порушенням функції печінки (класи А і В за Чайлд-П'ю). Тому для таких пацієнтів корекція дози не потрібна. У хворих з тяжким порушенням функції печінки фармакокінетика не вивчалась.

Ниркова недостатність.

Результати фармакокінетичних аналізів вказують на те, що легка ниркова недостатність (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) майже не впливає на фармакокінетику Вівітролу, тому необхідності у корекції дози немає. У хворих з помірно вираженою та тяжкою нирковою недостатністю фармакокінетика Вівітролу не вивчалась.

Стать.

Дослідження, проведене за участю здорових добровольців обох статей (18 жінок і 18 чоловіків), показало, що стать пацієнтів не впливає на фармакокінетику Вівітролу.

Вік та расова приналежність.

Фармакокінетика Вівітролу не вивчалась у людей літнього віку, дітей та представників різних рас.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

вміст флакона – порошок від білого або майже білого до світло-жовто-коричневого кольору, без видимих сторонніх включень, легко суспендується в розчиннику без утворення агломератів. Відновлена суспензія білого або майже білого кольору має проходити крізь голку з невеликим опором або без такого. Не повинно спостерігатися виходу розчинника без суспензії.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Комплект препарату слід зберігати в холодильнику при температурі 2-8 °С. Комплект можна зберігати при температурі, що не перевищує 25 °С, не більше 7 днів. Не піддавати препарат дії температури вище 25 °С. Не заморожувати.

Перед застосуванням слід візуально перевірити щодо відсутності твердих частинок та зміни кольору. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Комплект для одноразового застосування включає 1 флакон з порошком мікросфер Вівітрол, 1 флакон з 4 мл розчинника, один 5 мл шприц, одну коротку голку (½ дюйма, № 20) для приготування суспензії та 2 голки для ін'єкцій (1,5 дюйма, № 20) із захисним ковпачком, по 1 комплекту у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Виробник мікросфер: Алкермес Інк., США / Alkermes Inc, USA

Виробник розчинника: Люїтполд Фармасьютикалз, Інк., США / Luitpold Pharmaceuticals, Inc., USA

Вихідний контроль: Сілаг АГ, Швейцарія / Cilag AG, Switzerland

Місцезнаходження виробників.

Виробник мікросфер:

265 Олінджер Секл Уілмінгтон, Огайо 45177 / 265 Olinger Circle Wilmington, OH 45177

Виробник розчинника:

Уан Люїтполд драйв, ПО Бокс 9001, Ширлей, Нью Йорк 11967 / One Luitpold Drive, PO Box 9001, Shirley New York 11967, USA

Вихідний контроль:

Шаффхаузен СН-8205, Хохштрассе 201, Швейцарія / Hochstrasse 201, CH-8205, Schaffhausen, Switzerland

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу