

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КВЕТИРОН 25
(QUETIRON 25)

КВЕТИРОН 100
(QUETIRON 100)

КВЕТИРОН 200
(QUETIRON 200)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка містить кветіапіну фумарату в перерахуванні на кветіапін
25 мг, 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кальцію гідрогенфосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, повідон, магнію стеарат; оболонка Opadry II White (Кветирон 25, Кветирон 200) (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид Е 171), Opadry II Yellow (Кветирон 100) (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид Е 171, хіноліновий жовтий Е 104, заліза оксид червоний Е 172, заліза оксид жовтий Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТС N05A H04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Шизофренія.

Маніакальні епізоди, що пов'язані з біполярним розладом.

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Однчасне застосування інгібіторів цитохрому Р450 3А4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азольні протигрибкові препарати, еритроміцин, кларитроміцин і нефазодон.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Кветирон дорослі приймають внутрішньо 2 рази на добу під час їжі або між прийомами їжі. Дозу препарату і тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від показань та ступеня тяжкості захворювання.

Дорослі.

Курсове лікування шизофренії.

У перші 4 дні терапії добова доза становить: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг. Починаючи з 4-ої доби дозу підвищують до досягнення необхідного клінічного ефекту (в межах від 300 до 450 мг/добу). Залежно від клінічної ефективності та переносимості препарату добова доза Кветирону може становити від 150 мг до 750 мг.

Максимальна добова доза Кветирону для лікування шизофренії – 750 мг.

Курсове лікування маніакальних епізодів, асоційованих з біполярними розладами.

Добова доза в перші 4 доби лікування становить: 1-й день – 100 мг, 2-й день – 200 мг, 3-й день – 300 мг, 4-й день – 400 мг. В подальшому дозу підвищують (але не більше ніж на 200 мг щодня) до 800 мг/добу, починаючи з 6-го дня лікування. Залежно від клінічної ефективності та переносимості препарату доза може становити від 200 до 800 мг/добу.

Максимальна добова доза Кветирону для лікування маніакальних епізодів – 800 мг.

Людам літнього віку.

Кветирон призначають з обережністю, особливо на початку курсу лікування. Для пацієнтів цієї вікової групи початкова доза не повинна перевищувати 25 мг/добу. Дозу слід підвищувати на 25-50 мг щоденно до досягнення ефективної, яка не повинна перевищувати дозу для молодих пацієнтів.

Порушення функції печінки та нирок.

Кветіапін активно метаболізується в печінці, тому пацієнтам з печінковою недостатністю Кветирон необхідно застосовувати з обережністю, особливо у початковий період лікування.

У пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки при пероральному прийомі кліренс кветіапіну зменшується приблизно на 25 %.

Пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю слід починати з дози 25 мг/добу. Доза збільшується щоденно на 25-50 мг/добу до досягнення ефективної дози, в залежності від клінічної відповіді та переносимості препарату пацієнтом.

Побічні реакції.

При прийомі Кветирону найчастіше можуть спостерігатися: сонливість^{2,6}, запаморочення^{5,6}, сухість у роті, астенія легкого ступеня, запор, тахікардія¹, ортостатична гіпотензія^{1,5,6} та диспепсія.

Як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, під час лікування кветіапіном відзначаються синкопе, злоякісний нейролептичний синдром¹, лейкопенія, периферичні набряки.

Інші можливі побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактична реакція.

Психічні порушення: аномальні сни, нічні кошмари, суїцидальні думки та поведінка.

З боку нервової системи: головний біль, втрата свідомості^{5,6}, екстрапірамідні порушення, дизартрія, судомні, епілепсія, синдром неспокійних ніг, пізня дискінезія

Кардіальні порушення: подовження інтервалу QT¹.

Судинні порушення: венозна тромбоемболія.

З боку органів зору: нечіткість зору.

З боку дихальної системи: риніт, задишка.

З боку травної системи: дисфагія¹, блювання.

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин: ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона.

З боку опорно-рухового апарату: рабдоміоліз.

З боку ендокринної системи: гіперпролактинемія, порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку обміну речовин та метаболізму: гіпонатріємія, цукровий діабет.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: пріапізм, сексуальна дисфункція, галакторея, набухання молочних залоз, порушення менструального циклу.

Загальні порушення: симптоми відміни¹, підвищення апетиту, збільшення маси тіла⁴, дратівливість.

Лабораторні показники: підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ)⁴, підвищення глюкози крові до гіперглікемічних рівнів, підвищення рівня гамма-глутаміл-трансферази (гамма-ГТ), підвищення рівня тригліцеридів, підвищення рівня загального холестерину (за рахунок збільшення ліпопротеїдів низької щільності), зменшення рівня ліпопротеїдів високої щільності, зниження гемоглобіну, підвищення рівня креатинфосфокінази⁷.

Примітки:

1 – див. розділ «Особливості застосування»; 2 – сонливість може відзначатися у перші два тижні лікування і, як правило, зникає при тривалому застосуванні Кветирону; 3 – подібно до дії інших антипсихотичних препаратів, можливе збільшення маси тіла, здебільшого у перші тижні лікування; 4 – безсимптомне підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ) або гамма-ГТ можуть спостерігатися в окремих пацієнтів; 5 – як і під час лікування іншими антипсихотичними препаратами, які мають альфа-адренергічну активність (блокують альфа-адренорецептори), Кветирон може спричиняти ортостатичну гіпотензію, яка проявляється запамороченням, тахікардією, а в деяких пацієнтів – втратою свідомості, особливо на початку лікування; 6 – може призвести до падіння; 7 – підвищення рівня креатинфосфокінази в крові може бути не

пов'язано із злоякісним нейрорептичним синдромом.

У період лікування кветіапіном спостерігається незначне дозозалежне зниження рівня гормонів щитовидної залози, зокрема загального та вільного Т4. Максимальне зниження загального та вільного Т4 зареєстровано на 2-4 тижнях терапії, без подальшого зниження рівня гормонів при тривалому лікуванні. Практично в усіх випадках рівень загального та вільного Т4 повертався до початкового після припинення терапії кветіапіном, незалежно від тривалості лікування.

При застосуванні нейрорептиків дуже рідко повідомлялось про випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ, шлуночкової аритмії, поліморфної шлуночкової тахікардії, раптової смерті, зупинки серця, і такі ефекти є класспецифічними.

Передозування.

Описано випадки прийому препаратів кветіапіну в дозі понад 30 г без летальних наслідків та з повною клінічною реабілітацією. Проте є також повідомлення про поодинокі випадки передозування, які призводили до подовження інтервалу QT, коми або до смерті. Пацієнти із захворюванням серцево-судинної системи можуть бути в групі підвищеного ризику наслідків передозування.

Симптоми: сонливість, седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія як наслідок підсилення відомих фармакологічних ефектів препарату.

Лікування: специфічного антидоту не існує. У випадках вираженої інтоксикації необхідно проводити інтенсивну симптоматичну медикаментозну терапію, а також відновлювати та контролювати прохідність дихальних шляхів, адекватну вентиляцію та оксигенацію, діяльність серцево-судинної системи. У випадку тяжкого передозування можливе промивання шлунку, але не пізніше ніж через годину після прийому препарату, застосування активованого вугілля.

Ретельний медичний контроль за станом пацієнта повинен тривати до його повного одужання.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Безпека та ефективність препарату у період вагітності не встановлені, тому Кветирон слід призначати лише у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Спостерігались симптоми відміни препарату у новонароджених, матері яких приймали кветіапін під час вагітності. Тому необхідний ретельний контроль за станом новонародженого.

Ступінь екскреції кветіапіну у грудне молоко не визначений, тому необхідно припинити годування груддю під час лікування препаратом.

Діти.

Даних щодо безпеки та ефективності кветіапіну, що свідчили б на користь застосування препарату дітям недостатньо, тому Кветирон не застосовують в педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Серцево-судинні захворювання.

З особливою обережністю призначають препарат пацієнтам з кардіоваскулярними та цереброваскулярними захворюваннями та іншими станами, що спричиняють артеріальну гіпотензію. Кветіапін може спричинити ортостатичну гіпотензію, особливо на початку титрування дози. У такому випадку необхідне зниження дози або більш тривале її титрування. Такі випадки спостерігаються частіше у літніх пацієнтів, ніж у молодих і можуть спровокувати випадкові травми.

Взаємозв'язок застосування кветіапіну зі стійким збільшенням інтервалу QT у дослідженнях не виявлений. Однак, як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, призначати кветіапін одночасно з препаратами, які подовжують інтервал QT, а також з нейрорептиками, необхідно з обережністю, особливо літнім пацієнтам, пацієнтам із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією. Також необхідно дотримуватись обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями або подовженим інтервалом QT у сімейному анамнезі.

Судомні напади.

Як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, рекомендується бути обережними при лікуванні пацієнтів з наявністю судомних нападів в анамнезі.

Екстрапірамідні симптоми.

В дослідженнях застосування кветіапіну асоціювалось із розвитком екстрапірамідних симптомів, таких як акатизія, яка характеризується суб'єктивно неприємним дистресом, неспокоєм та необхідністю рухатися, що супроводжується нездатністю нерухомо сидіти чи стояти. Такі симптоми з великою ймовірністю можуть спостерігатися протягом перших декількох тижнів лікування. Збільшення дози препарату таким пацієнтам може їм зашкодити.

Пізня дискінезія.

Тривале застосування Кветирону, як і інших антипсихотичних засобів, може спричиняти пізню дискінезію. При появі симптомів пізньої дискінезії необхідно знизити дозу або припинити подальше лікування Кветироном.

Злоякісний нейролептичний синдром.

Злоякісний нейролептичний синдром може бути пов'язаний з проведенням антипсихотичного лікування, включаючи лікування Кветироном. Клінічні прояви синдрому включають: гіпертермію, змінений психічний статус, м'язову ригідність, нестабільність вегетативної нервової системи, збільшення рівня креатинфосфокінази. У таких випадках лікування Кветироном повинно бути припинено та проведено симптоматичне лікування.

Суїцид/суїцидні думки.

При лікуванні психічних розладів слід дотримуватись застережних заходів щодо суїцидальних проявів. Пацієнти із суїцидальними проявами в анамнезі або хворі, які проявляють значну ступінь думок про суїцид до початку лікування, мають високий ризик спроб суїциду і потребують ретельного моніторингу під час лікування.

Підвищення ризику виникнення подій, пов'язаних із суїцидом спостерігається у пацієнтів віком до 25 років. Крім того, необхідно враховувати потенційний ризик виникнення подій, пов'язаних з суїцидом після різкого припинення лікування кветіапіном з причини відомих факторів ризику при захворюванні, відносно якого проводилось лікування.

Ретельне спостереження за пацієнтами та, зокрема тими, хто має високий ризик, повинно супроводжуватись медикаментозною терапією, особливо на початку лікування та при подальших змінах дозування. Пацієнтів слід попередити про необхідність у моніторингу щодо суїцидальної поведінки або думок, незвичайних змін у поведінці та негайного звернення за медичною допомогою при появі таких симптомів.

Сонливість.

Лікування кветіапіном асоційовано із сонливістю татакими симптомами, як седація. Такі симптоми можуть виникати протягом перших 3-х днів лікування і бувають переважно легкої або помірної інтенсивності. У деяких випадках необхідно спостереження за станом пацієнта протягом 2 тижнів після появи сонливості або до тих пір, поки симптоми зникнуть, або може виникнути потреба у відміні препарату.

Тяжка нейтропенія.

У дослідженнях тяжкі випадки нейтропенії виникали нечасто, у більшості випадків протягом декількох місяців після початку лікування кветіапіном. Явної дозозалежності немає. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії включають уже існуючу лейкопенію та наявність в анамнезі медикаментозно індукованої нейтропенії. Застосування кветіапіну пацієнтам з кількістю нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9$ слід припинити. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виявлення у них симптомів інфекції та контролювати кількість нейтрофілів (поки вони не будуть перевищувати $1,5 \times 10^9$).

Раптове припинення приймання препарату.

При різкій відміні високих доз препарату може спостерігатися синдром відміни, який проявляється безсонням, головним болем, запамороченням, нудотою, блюванням, діареєю, дратівливістю. Відомі випадки загострення психотичних симптомів та появи мимовільних рухів (акатизії, дистонії, дискінезії). Частота виникнення таких реакцій зменшувалась через 1 тиждень після припинення лікування. Враховуючи небезпеку розвитку зазначених реакцій, відмінити препарат слід поступово, принаймні протягом одного - двох тижнів.

Гіперглікемія.

Під час лікування кветіапіном у рідкісних випадках повідомлялось про випадки гіперглікемії або загострення діабету. У деяких випадках ці явища виникали у пацієнтів зі збільшеною масою тіла, що могло бути сприяючим чинником. Рекомендується здійснювати належний клінічний моніторинг відповідно до

загальноприйнятих рекомендацій щодо застосування антипсихотичних засобів. Пацієнти, яким проводиться лікування будь-яким антипсихотичним засобом, включаючи кветіапін, потребують спостереження щодо виявлення можливих ознак і симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнти з цукровим діабетом чи факторами ризику цукрового діабету – регулярного моніторингу глікемічного контролю. Потрібно також постійно контролювати масу тіла.

Ліпіди.

При застосуванні кветіапіну в дослідженнях спостерігалось збільшення ліпідів. При підвищенні рівнів ліпідів необхідно застосовувати відповідне лікування.

Пацієнти літнього віку з психозом, пов'язаним із деменцією.

Кветіапін не схвалений для лікування психозу, пов'язаного із деменцією. В дослідженнях хворих на деменцію при застосуванні деяких атипичних антипсихотиків спостерігалось підвищення майже в 3 рази ризику виникнення небажаних цереброваскулярних явищ. Механізм такого підвищення ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений для інших антипсихотиків або для інших категорій пацієнтів. Кветирон слід застосовувати з обережністю пацієнтам з фактором ризику розвитку інсульту.

Вплив на печінку.

У випадку розвитку жовтяниці застосування Кветирону слід припинити.

Дисфагія.

Кветіапін може спричинити дисфагію, тому пацієнтам з ризиком аспираційної пневмонії слід застосовувати препарат з обережністю.

Венозна тромбоемболія.

На тлі прийому нейролептиків відмічались випадки венозної тромбоемболії. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які застосовують нейролептики, часто наявні набуті фактори ризику венозної тромбоемболії, їх необхідно виявити до і під час лікування Кветироном та вжити запобіжних заходів.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

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

Кветирон може спричинити сонливість та запаморочення, тому в період лікування пацієнтам не рекомендується працювати з небезпечними механізмами, а також керувати транспортними засобами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кветирон слід застосовувати з обережністю у комбінації з препаратами, що діють на центральну нервову систему. У зв'язку з цим під час лікування категорично заборонено вживання алкоголю.

CYP 3A4 є ключовим ферментом, який бере участь у цитохром P450-опосередкованому метаболізмі кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців сумісне застосування кветіапіну (25 мг) та кетоконазолу (інгібітор CYP 3A4) призвело до підвищення AUC кветіапіну в 5-8 разів. Таким чином, сумісне застосування кветіапіну з інгібіторами CYP 3A4 протипоказано. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом лікування кветіапіном.

Одночасне застосування кветіапіну та карбамазепіну (індуктора мікосомальних ферментів печінки) призводить до підвищення кліренсу кветіапіну. При одночасному застосуванні кветіапіну і фенітоїну (або інших індукторів печінкових ферментів, таких як карбамазепін, барбітурати, рифампіцин) може істотно зменшитись системний вплив кветіапіну, отже, може виникнути необхідність у підвищенні дози кветіапіну для збереження контролю психотичної симптоматики. Доза кветіапіну може бути знижена при відміні фенітоїну, карбамазепіну чи інших індукторів печінкових ферментів або при заміні препаратом, який не має індукуючого впливу на мікосомальні ферменти печінки (наприклад вальпроат натрію).

Для пацієнтів, які приймають індуктор печінкового ферменту, починати терапію Кветироном можна тільки у випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування Кветирону переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни в прийомі індуктора були поступовими.

Фармакокінетика літію при одночасному призначенні кветіапіну не змінюється.

Фармакокінетика вальпроату натрію та кветіапіну при одночасному застосуванні не змінюється.

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінюється при одночасному застосуванні з рисперидоном або галоперидолом. Одночасне застосування кветіапіну та тіоридазину призводить до підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 70 %.

Фармакокінетика кветіапіну істотно не змінюється при одночасному застосуванні з циметидином, який є інгібітором цитохрому P450. Одночасне призначення кветіапіну та антидепресанту іміпраміну (інгібітор CYP 2D6) або флуоксетину (інгібітор CYP 3A4 і CYP 2D6) не спричиняє значущих змін фармакокінетики. Дослідження взаємодії з серцево-судинними препаратами не проводились.

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні кветіапіну з лікарськими засобами, які порушують електролітний баланс або подовжують інтервал QT.

У хворих, які приймали кветіапін, відзначались випадки хибнопозитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів. Рекомендується перевіряти сумнівні результати скринінгового імуноаналізу за допомогою відновлювального хроматографічного методу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кветирон – атипичний антипсихотичний препарат, що взаємодіє з різними типами нейротрансмітерних рецепторів. Кветіапін має вищу спорідненість з рецепторами серотоніну (5-HT₁), ніж з рецепторами допаміну (D₁ і D₂) у головному мозку, має високу спорідненість з гістаміновими та альфа адренорецепторами, але меншу спорідненість з альфа₂-адренорецепторами. Вплив кветіапіну на рецептори 5-HT₂ і D₂ продовжується до 12 годин, що підтверджується даними позитрон-емісійної томографії. Кветіапін не має спорідненості з М-холінорецепторами та бензодіазепіновими рецепторами. Кветирон проявляє антипсихотичну активність.

При вивченні екстрапірамідних симптомів в експерименті було встановлено, що кветіапін спричиняє лише слабку катаlepsію при введенні дози, яка ефективно блокує допамінові D₂ рецептори. Кветіапін обумовлює селективне зниження активності мезолімбічних A10 допамінергічних нейронів порівняно з A9 нігостріальними моторними нейронами. Частота розвитку екстрапірамідних симптомів при застосуванні кветіапіну в дозі 75–750 мг/добу не відрізняється від такої при застосуванні плацебо або антихолінергічних препаратів.

Кветіапін не зумовлює підвищення рівня пролактину в сироватці крові.

Фармакокінетика.

При прийомі внутрішньо кветіапін добре всмоктується та активно метаболізується. Прийом їжі не має суттєвого впливу на біодоступність препарату. Основні метаболіти не мають вираженої фармакологічної активності. Період напіввиведення становить приблизно 7 годин. Приблизно 83 % кветіапіну зв'язується з білками плазми крові. Препарат зберігає ефективність при прийманні 2 рази на добу.

Фармакокінетика кветіапіну лінійна, відмінностей фармакокінетики препарату у чоловіків і жінок немає. Середній кліренс кветіапіну у пацієнтів літнього віку на 30–50 % менший, ніж у пацієнтів віком 18–65 років. Кліренс кветіапіну знижений на 25 % у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) та у пацієнтів з ураженням печінки (компенсований алкогольний цироз). Менше 5 % кветіапіну не метаболізується і виводиться у незміненому стані. Приблизно 73 % кветіапіну екскретується із сечею та 21 % – з калом. Ключовим ферментом метаболізму кветіапіну є CYP 3A4. Кветіапін і деякі його метаболіти чинять слабку інгібуючу дію на ферменти цитохрому P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 і 3A4, але тільки в концентрації, що в 10–50 разів перевищує ту, яка досягається при застосуванні звичайних доз (300–450 мг/добу). *In vitro* не встановлено здатності кветіапіну спричиняти значне пригнічення активності цитохрому P450 та впливати на метаболізм інших лікарських засобів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Кветирон 25: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору

Кветирон 100: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з ризикою

Кветирон 200: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з ризикою

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці недоступному для дітей місці при температурі не вище 25С.

Упаковка.

Кветирон 25: по 30 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону;

Кветирон 100: по 10 таблеток у блістері; по 1, 3, або 6 блістерів у пачці з картону;

Кветирон 200: по 10 таблеток у блістері; по 1, 3, або 6 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження. Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.