

Склад

действующее вещество: кветиапин;

1 таблетка содержит 28,78 мг кветиапина фумарата, что соответствует 25 мг кветиапина;

другие составляющие: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, крахмалгликолят натрия (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный;

состав оболочки: Opadry II 33G28523 белый (гипромелоза, титана диоксид (Е 171), моногидрат лактозы, макрогол, триацетин); Opadry II 33G24283 розовый (для таблеток 200 мг) (гипромелоза, титана диоксид (Е 171), лактозы моногидрат, макрогол, триацетин, железа оксид красный (Е 172), железа оксид желтый (Е 172)).

Лікарська форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 25 мг: белого или почти белого цвета круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой стилизованной буквы «Е» с одной стороны и числа «201» – с другой стороны таблетки, без или почти без запаха.

Фармакотерапевтична група

Антипсихотические средства. Цветиапин. Код АТХ. N05A H04.

Фармакодинаміка

Механизм деяния

Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом, оказывающим антагонистическое действие в отношении рецепторов нейротрансмиттеров головного мозга. Кветиапин и активный метаболит плазмы человека Норкветиапин взаимодействуют с разными типами нейромедиаторных рецепторов.

Кветиапин и норкветиапин имеют родство с серотониновыми (5HT_{1A} и 5HT₂), дофаминовыми (D₁ и D₂), гистаминовыми (H₁) и адренергическими (α ₁ и α ₂) рецепторами; он имеет большее сродство к 5HT₂-рецепторам, чем к D₁ и D₂ рецепторам. Именно эта комбинация рецепторного антагонизма с большей селективностью к 5-HT₂ рецепторам в отношении рецепторов D₂ считается способствующей клиническим антипсихотическим эффектам и низкой склонности к экстрапирамидным побочным симптомам препарата Кетилепт по сравнению с типичными антипсихотическими препаратами.

Кветиапин и норкветиапин также имеют высокое родство с гистаминергическими (H₁) и α ₁-адренергическими рецепторами, низшее родство с α ₂-рецепторами, но не имеет заметного родства с мускариновыми холинергическими или бензодиазепиновыми рецепторами. , что может объяснять антихолинергические (мускариновые) эффекты

Ингибирование норкветиапином (NET), а также частичное агонистическое действие на 5HT_{1A}-рецепторы может способствовать терапевтической эффективности препарата Кетилепт в качестве антидепрессанта.

Механизм действия кветиапина, как и других антипсихотических средств, неизвестен.

Сонливость при действии кветиапина можно объяснить его сродством с гистаминовыми (H₁) рецепторами.

Аналогично, ортостатическую гипотензию при приеме кветиапина можно объяснить его высоким сродством с α ₁-адренергическими рецепторами.

Известно, что кветиапин активен в тестах антипсихотической активности, такой как условно-рефлекторное избегание.

Кветиапин блокирует агонистическое влияние на допамин, что подтверждается результатами оценки поведенческих реакций или электрофизиологических исследований, а также увеличивает концентрацию метаболитов допамина, нейрохимическую экспрессию блокирования рецепторов D₂.

Известно, что в ходе доклинических исследований, в ходе которых проверялась тенденция развития экстрапирамидных симптомов, кветиапин имел атипичный профиль активности и отличался от стандартных антипсихотических препаратов.

После длительного применения Кветиапин не приводил к чрезмерной чувствительности дофаминовых D₂-рецепторов.

Известно, что кветиапин в дозах, эффективных для блокады допаминовых D2-рецепторов, вызывал лишь слабую каталепсию.

Для кветиапина после длительного введения была продемонстрирована селективность для лимбической системы, которая проявлялась способностью блокировать деполяризацию в A10 мезолимбических нейронах, но не в A9 нигростриарных нейронах, в которых содержится допамин.

Клиническая безопасность

Известно, что при лечении кветиапином возможно снижение уровня гормонов щитовидной железы.

Данный эффект является дозозависимым.

Катаракта

Известно, что в клиническом исследовании оценки катарактогенного потенциала кветиапина

(200-800 мг/сут) против рисперидона (2-8 мг/сут) у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, процент пациентов с повышенным помутнением хрусталика был не выше в группе пациентов, принимавших кветиапин (4%) по сравнению с теми получавших рисперидон (10%) при применении препарата по крайней мере 21 месяц.

Существуют данные, что в плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов пожилого возраста, страдающих психозом, связанным с деменцией, частота возникновения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на 100 пациенто-лет в группе кветиапина была не выше, чем у пациентов, получавших плацебо.

Фармакокінетика

Абсорбция

После приема внутрь кветиапин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1,5 часа. Прием пищи влияет на биодоступность кветиапина.

При равновесном состоянии максимальная молярная концентрация активного метаболита норкветиапина составляет 35% концентрации кветиапина.

Фармакокинетика кветиапина и норкветиапина в пределах одобренного диапазона доз линейна.

Распределение

С белками плазмы крови связывается примерно 83% препарата.

Метаболизм

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени; основными путями его биотрансформации являются сульфоокисление и окисление. Использование радиоактивно меченного кветиапина выявило, что менее 5% кветиапина не метаболизируется и выводится в неизмененном виде с мочой или калом.

В ходе исследований в условиях *in vitro* было установлено, что основным ферментом метаболизма кветиапина, опосредованного цитохромом P450, является CYP3A4. Основные метаболиты, образующиеся в организме, не обладают существенной фармакологической активностью.

Вывод

Клинические исследования показали, что кветиапин эффективен при его применении два раза в сутки. Несмотря на то, что время полувыведения кветиапина составляет около 7 часов, данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показывают, что занятость 5HT₂ и D₂-рецепторов поддерживается до 12 часов после однократного приема кветиапина.

После приема внутрь разовой дозы ¹⁴C-меченого кветиапина менее 5% принятого количества выводится в неизменном состоянии; это свидетельствует об активном метаболизме кветиапина в печени. Приблизительно 73% радиоактивной метки выводится с мочой и 21% с калом.

Особые популяции.

Пол

Фармакокинетика кветиапина у женщин и мужчин не отличается.

Фармакокинетика кветиапина линейна в терапевтическом диапазоне доз и не зависит от пола или расы.

Пациенты пожилого возраста

У лиц пожилого возраста средний клиренс кветиапина примерно на 30-50% ниже, чем у взрослых пациентов от 18-65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м²) и печеночной недостаточности (алкогольный цирроз) средний клиренс кветиапина в плазме крови снижен примерно на 25%.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с поражением печени (компенсированный алкогольный цирроз) средний клиренс кветиапина в плазме крови снижается примерно на 25%. Поскольку в печени происходит широкий метаболический распад кветиапина, то у пациентов с нарушением функции печени может увеличиваться концентрация кветиапина в плазме крови, поэтому для пациентов этой группы может потребоваться коррекция дозы (см. Способ применения и дозы).

Дети

Известно, что есть фармакокинетические данные, полученные у детей, принимавших 400 мг кветиапина дважды в сутки. При получении терапевтической дозы уровни начального соединения кветиапина у детей и подростков (10-17 лет) были в целом похожи на взрослых, хотя C_{max} у детей была на более высоком уровне, чем у взрослых. AUC и C_{max} для норкветиапина были выше, примерно 62% и 49% у детей (10-12 лет), и 28% и 14% у подростков (13-17 лет) соответственно по сравнению с взрослыми.

Показания

Лечение шизофрении.

Лечение биполярных расстройств, включая:

- маниакальные эпизоды от умеренной до тяжелой степени, связанные с биполярными расстройствами;
- большие депрессивные эпизоды, связанные с биполярными расстройствами.

Профилактика рецидивов у пациентов с биполярными расстройствами, у которых маниакальные приступы подвергались лечению кветиапином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 3A4, таких как ингибиторы ВИЧ-протеазы, азолсодержащих противогрибковых препаратов, эритромицина, кларитромицина и нефазодона (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Учитывая, что кветиапин в первую очередь действует на центральную нервную систему, Кетилепт следует с осторожностью применять в комбинации с другими препаратами, имеющими подобное действие, и с алкоголем.

Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, получающим другие лекарства, обладающие антихолинергическими (мускариновыми) эффектами (см. раздел «Особенности применения»).

Цитохром P450 (CYP) 3A4 является ферментом, главным образом отвечающим за метаболизм кветиапина. При исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев сопутствующее применение кветиапина (25 мг) с кетоконазолом (ингибитором CYP 3A4) приводило к повышению AUC.

кветиапина в 5-8 раз. Таким образом, сопутствующее применение кветиапина с ингибиторами CYP 3A4 противопоказано. Также не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок в течение периода лечения кветиапином.

Во время исследования многократного применения дозы для оценки фармакокинетики кветиапина, который назначали до и во время лечения карбамазепином (индуктором печеночного фермента), сопутствующее применение карбамазепина существенно повышало клиренс кветиапина. Это повышение клиренса снижало системную экспозицию кветиапина (измеряемое по площади AUC) до уровня, составлявшего в среднем 13% от экспозиции при применении самого кветиапина, хотя у некоторых пациентов наблюдался больший эффект. В результате этого взаимодействия могут создаваться более низкие концентрации в плазме крови, что может повлиять на эффективность терапии Кетилептом. Одновременное применение кветиапина и фенитоина (еще одного индуктора микросомального фермента) приводило к повышению клиренса кветиапина примерно на 450%. Начать терапию Кетилептом пациентам, получающим индуктор печеночного фермента, можно только в том случае, если врач считает, что польза от применения Кетилепта преобладает риски, связанные с отменой индуктора печеночного фермента. Важно, что любые изменения в приеме индуктора должны поступать постепенно. Если необходимо, его следует заменить неиндуктором (например, вальпроатом натрия) (см. раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при сопутствующем применении таких антидепрессантов, как имипрамин (известный ингибитор CYP 2D6) или флуоксетин (известный ингибитор CYP 3A4 и CYP 2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении с рисперидоном или галоперидолом. Одновременное применение кветиапина и тиоридазина приводит к повышению клиренса кветиапина примерно на 70%.

При одновременном применении с циметидином фармакокинетика кветиапина не изменялась.

Фармакокинетика лития не изменялась при его одновременном применении с кветиапином.

Существуют данные, что в рандомизированном исследовании длительностью 6 недель при сравнении комбинации лития с кветиапином и плацебо с кветиапином у взрослых пациентов, страдающих острой манией, повышение частоты случаев возникновения экстрапирамидных явлений (особенно тремор), сонливости и увеличения массы тела. добавлением лития по сравнению с группой с добавлением плацебо.

В фармакокинетике натрия вальпроата и кветиапина не было отмечено клинически значимых изменений при их одновременном применении. В ретроспективном исследовании с участием детей и подростков, получавших вальпроат натрия, кветиапин или комбинацию этих препаратов, увеличение количества случаев лейкопении и нейтропении наблюдали в группе, принимавшей оба препарата, по сравнению с группами, которые получали эти лекарственные средства отдельно.

Исследования по взаимодействию с сердечно-сосудистыми препаратами не проводились.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с лекарственными средствами, нарушающими электролитный баланс или удлиняющими интервал QT.

У пациентов, применявших кветиапин, отмечались случаи ложных положительных результатов ферментного иммуноанализа на наличие метадона и трициклических антидепрессантов. Рекомендуется проверять сомнительные результаты скринингового иммуноанализа с помощью соответствующего хроматографического метода.

Особливості застосування

Поскольку Кетилепт показан для лечения шизофрении, биполярного расстройства и сопутствующего лечения депрессивных эпизодов у пациентов с ТДР, следует тщательно рассмотреть профиль безопасности препарата с учетом

установленного конкретному пациенту диагноза и дозы, которую он принимает.

Дети

Кетилепт® не рекомендуется для применения детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных, свидетельствующих о его применении этой возрастной группе. Клинические исследования кветиапина показали, что, кроме известного профиля безопасности, определенного для взрослых (см. раздел «Побочные реакции»), частота некоторых нежелательных явлений выше у детей, чем у взрослых (повышенный аппетит, рост уровня пролактина в сыворотке крови и экстрапирамидные симптомы).), а также выявлено одно явление, ранее не наблюдавшееся в ходе исследований с участием взрослых пациентов (повышение артериального давления). Кроме того, у детей и подростков наблюдались изменения показателей функции щитовидной железы.

Следует также отметить, что отсроченное влияние лечения Кетилепта на рост и половое созревание не изучали в течение более 26 недель. Длительное влияние на когнитивное и поведенческое развитие неизвестно.

Известно, что во время плацебо-контролируемых клинических исследований с участием пациентов детского и подросткового возраста лечение кветиапином сопровождалось повышенной по сравнению с плацебо частотой экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у пациентов, которых лечили по поводу шизофрении и биполярной мании (см. раздел «Поб. .

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение состояния

Депрессия при биполярном расстройстве, ассоциированная с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, самоповреждений и суицида (событий, связанных с суицидом). Такой риск сохраняется до установления выраженной ремиссии. Поскольку улучшение может не наблюдаться в течение первых недель лечения или дольше, по состоянию пациентов следует тщательно наблюдать до появления такого улучшения. Согласно общему клиническому опыту, риск суицида может возрасти на ранних этапах улучшения.

Кроме того, необходимо учитывать потенциальный риск возникновения событий, связанных с суицидом, после резкого прекращения лечения кветиапином по причине известных факторов риска при заболевании, в отношении которого проводится лечение.

Другие психические заболевания, по поводу которых назначается Кетилепт, могут также ассоциироваться с повышенным риском связанных с суицидом явлений. Кроме того, эти заболевания могут протекать одновременно с депрессивными эпизодами.

При лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует проводить такие же меры предосторожности, которые соблюдаются при лечении пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами.

Пациенты, в анамнезе которых наблюдались события, связанные с суицидом или демонстрирующие значительный уровень суицидального мышления до начала терапии, имеют более высокий риск возникновения суицидных мыслей или попытки суицида и должны находиться под наблюдением в течение лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения у пациентов в возрасте до 25 лет.

Тщательное наблюдение за пациентами и особенно теми, кто имеет высокий риск, должно сопровождаться медикаментозной терапией, особенно в начале лечения и при дальнейших изменениях дозы. Пациентов (и наблюдателей за пациентами) следует предупредить о необходимости мониторинга клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении и немедленного обращения за медицинской помощью при появлении симптомов.

В кратковременных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами при биполярных расстройствах повышенный риск возникновения событий, связанных с суицидом, наблюдали у молодых пациентов (до 25 лет), которых лечили кветиапином, по сравнению с теми, которых лечили. 3,0% против 0% соответственно.

Экстрапирамидные симптомы

В ходе плацебо-контролируемых исследований кветиапин ассоциировался с ростом частоты возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) по сравнению с плацебо у пациентов, получавших лечение при эпизодах большой депрессии, связанной с биполярным расстройством и тяжелым депрессивным расстройством (см. раздел). .

Применение кветиапина ассоциировалось с развитием акатизии, которая характеризовалась субъективно неприятным или вызывает дистресс беспокойством и потребностью двигаться, что нередко сопровождалось неспособностью неподвижно сидеть или стоять. Эти явления с более высокой вероятностью наблюдаются в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы пациентам, у которых развиваются такие симптомы, может повредить им.

Тардитивная дискинезия

При появлении признаков и симптомов тардитивной дискинезии следует рассмотреть вопрос о необходимости снижения дозы или прекращении Кетилепта. Симптомы тардитивной дискинезии могут ухудшаться, а также возникать после прекращения терапии (см. раздел «Побочные реакции»).

Сонливость и головокружение

Лечение кветиапином ассоциировано с сонливостью и подобными симптомами, такими как седация (см. раздел Побочные действия). В ходе клинических исследований лечения пациентов с биполярной депрессией такие симптомы возникали обычно в течение первых 3 дней лечения и были преимущественно от легких до умеренных по интенсивности. Относительно пациентов с биполярной депрессией и пациентов с депрессивными эпизодами при ТДР, у которых возникает сонливость, может потребоваться наблюдение в течение 2 недель после появления сонливости или до тех пор, пока исчезнут симптомы, или может потребоваться рассмотрение вопроса о прекращении лечения.

Ортостатическая гипотензия

Лечение кветиапином сопровождалось ортостатической гипотензией и сопутствующим головокружением у некоторых пациентов (см. «Побочные реакции»), подобно сонливости, обычно возникающие во время периода титрования дозы. Эти явления могут способствовать росту частоты случайных травм (падения), особенно среди пациентов пожилого возраста. Поэтому пациентам следует рекомендовать быть осторожными, пока они не привыкнут к возможным эффектам лекарственного средства.

Синдром ночного апноэ

Были сообщения о возникновении синдрома ночного апноэ у пациентов, принимавших кветиапин, поэтому следует с осторожностью применять Кетилепт пациентам с избыточной массой тела/ожирением, пациентам мужского пола, пациентам, получающим сопутствующую терапию антидепрессантами.

Сердечно-сосудистые заболевания

Кетилепт следует с осторожностью применять пациентам с известными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, которые могут привести к артериальной гипотензии.

Кветиапин может вызывать ортостатическую гипотензию, особенно в начале титрования дозы, поэтому в таких случаях необходимо снижение дозы или более

продолжительное ее титрование.

Судороги

В ходе исследований не выявлены различия в частоте возникновения судорог у пациентов, принимавших кветиапин, и пациентов из группы плацебо.

Отсутствуют данные о частоте возникновения судорог у пациентов с эпилепсией в анамнезе. Как и при лечении другими антипсихотическими препаратами, рекомендуется с осторожностью назначать препарат для лечения пациентов с приступами эпилепсии в анамнезе (см. «Побочные реакции»).

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром может быть связан с лечением антипсихотиками, включая кветиапин. Клинические проявления включают гипертермию, изменение психического состояния, ригидность мышц, вегетативную нестабильность и повышение уровня креатинфосфокиназы. В

в таком случае следует прекратить применение Кетилепта и начать соответствующее лечение.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) редко наблюдалась в клинических исследованиях кветиапина. Сообщалось об агранулоцитозе (тяжелой нейтропении с инфекцией) редко среди пациентов, получавших кветиапин во время клинических испытаний, а также при применении в постмаркетинговый период (в том числе случаи с летальным исходом). Большинство случаев тяжелой нейтропии возникали в пределах двух месяцев после начала терапии кветиапином. Явная связь с дозой не была установлена. В течение постмаркетингового периода нормализация лейкопении и/или нейтропии происходила после прекращения терапии кветиапином. Возможные факторы риска возникновения нейтропии включают предварительно существующее снижение количества лейкоцитов (Л) и нейтропению, вызванную лекарственными средствами, в анамнезе. Однако некоторые случаи наблюдались у пациентов без предварительно существующих факторов риска. Рекомендуется прекратить лечение кветиапином при уровне нейтрофилов в крови $<1,0 \times 10^9/\text{л}$. Следует наблюдать за признаками и симптомами инфекции и контролировать уровень нейтрофилов (пока они не превысят уровень $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) (см. «Побочные реакции»).

Следует учитывать возможность развития нейтропии у пациентов с имеющейся инфекцией, несмотря на отсутствие факторов риска, а также у пациентов с лихорадкой невыясненного генеза и применять соответствующие

клинические меры.

Необходимо посоветовать пациентам немедленно сообщать о появлении признаков/симптомов, указывающих на агранулоцитоз или инфекцию (такие как лихорадка, слабость, заторможенность или боль в горле) в любое время во время лечения Кетилептом. Таким пациентам необходимо своевременно проводить определение количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов (АКН), особенно при отсутствии предрасполагающих факторов.

Антихолинергический (мускариновый) синдром

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, имеет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, что может объяснять антихолинергический (мускариновый) синдром. Это способствует возникновению побочных реакций, что отражает антихолинергические эффекты при одновременном применении кветиапина и других препаратов, обладающих антихолинергическими эффектами в условиях передозировки. Кветиапин следует с осторожностью применять пациентам, получающим лекарства, обладающие антихолинергическими (мускариновыми) эффектами. Кветиапин следует с осторожностью применять пациентам с патологией мочеиспускания (задержка мочи), значительной гипертрофией предстательной железы, кишечной непроходимостью, повышенным внутриглазным давлением или закрытоугольной глаукомой (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами, другие виды взаимодействий, Фармакодинамические свойства», «Передозировка»).

Взаимодействие

См. раздел См. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Сопутствующее применение кветиапина с мощным индуктором печеночного фермента, таким как карбамазепин или фенитоин, существенно снижает концентрацию кветиапина в плазме крови, что может помешать эффективности терапии кветиапином. Лечение Кетилептом пациентов, получающих индуктор печеночного фермента, можно начинать только в том случае, если врач считает, что польза от применения препарата Кетилепт превалирует от отмены индуктора печеночного фермента. Важно, чтобы какие-либо изменения применения индуктора происходили постепенно. При необходимости следует заменить его на неиндуктор (например, натрия вальпроат).

Воздействие на массу тела

Во время лечения кветиапином сообщали об увеличении массы тела, которую при применении антипсихотических препаратов следует контролировать и клинически корректировать.

Гипергликемия

Гипергликемия и/или развитие или обострение сахарного диабета иногда были связаны с кетоацидозом или комой, которые редко сообщали, включая несколько случаев с летальным исходом (см. раздел «Побочные действия»). Были сообщения о нескольких случаях с предварительным увеличением массы тела, что может являться благоприятным фактором. Соответствующий клинический мониторинг желательно проводить согласно существующим инструкциям по применению антипсихотических средств. Пациенты, которые лечатся любыми антипсихотическими лекарственными средствами, в том числе кветиапином, должны быть под наблюдением по поводу возникновения признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а пациенты, страдающие сахарным диабетом, или с факторами риска сахарного диабета должны регулярно проверяться по поводу ухудшения контроля уровня глюкозы. Массу тела следует постоянно контролировать.

Липиды

Повышение уровня триглицеридов, ЛПНП и общего холестерина, и снижение уровня холестерина ЛПВП наблюдалось в клинических исследованиях кветиапина (см. раздел «Побочные реакции»). При изменении уровня липидов следует назначать соответствующее лечение.

Метаболический риск

Учитывая выявленный риск ухудшения метаболического профиля, в т. ч. с изменениями массы тела, уровня глюкозы (см. Гипергликемия) и липидов в крови, которые наблюдались во время клинических исследований, необходимо оценивать метаболические показатели пациента в начале лечения, а изменения этих показателей следует регулярно контролировать в течение курса лечения. Ухудшение этих показателей следует корректировать с учетом клинической целесообразности.

Удлинение интервала QT

В ходе клинических исследований и при применении согласно Инструкции к медицинскому применению кветиапин не вызывал устойчивого увеличения абсолютных QT-интервалов. Однако при передозировке наблюдалось удлинение интервала QT. Как и в случае других антипсихотиков, следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми

заболеваниями или пациентам с удлинённым интервалом QT в семейном анамнезе. Также следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина с другими лекарственными средствами, которые, как известно, удлиняют интервал QT или при одновременном применении с нейрорептиками, особенно пациентам пожилого возраста, пациентам с врождённым синдромом удлинения интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалием (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Кардиомиопатия и миокардит

При проведении клинических исследований, а также в течение постмаркетингового периода сообщали о кардиомиопатии и миокардите, однако причинно-следственная связь с применением кветиапина не была установлена. Следует повторно оценить целесообразность применения кветиапина пациентам с подозрением на кардиомиопатию или миокардит.

Тяжелые кожные побочные реакции

Очень редко сообщали о тяжелых кожных побочных реакциях (SCARs), включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и реакцию на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или летальными. Лечение кветиапином. SCARs обычно представлены как сочетание таких симптомов: обширная кожная сыпь или эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и возможная эозинофилия. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на тяжелые кожные реакции, следует немедленно отменить кветиапин и рассмотреть альтернативное лечение.

Отмена приема препарата

Острые симптомы отмены приема препарата, такие как бессонница, тошнота, головные боли, диарея, рвота, головокружение и раздраженность, были описаны после внезапной отмены кветиапина. Поэтому рекомендуется постепенное отменение приема препарата в течение периода, по меньшей мере, от одной до двух недель (см. раздел «Побочные действия»).

Пациенты пожилого возраста с болезнью Паркинсона (XII)/паркинсонизмом

Популярный ретроспективный анализ применения кветиапина для лечения пациентов с ВДР показал повышенный риск смерти при применении кветиапина у пациентов старше 65 лет. Эти данные не подтвердились, когда данные пациентов с болезнью Паркинсона не учитывались в результатах анализа. Следует проявлять осторожность, если кветиапин назначается пациентам пожилого возраста с ХП.

Кетилепт не рекомендуется для лечения психоза, связанного с деменцией.

В ходе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований у больных деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотиков наблюдалось повышение примерно в 3 раза риска возникновения сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Механизм такого повышения риска неизвестен. Повышенный риск не может быть исключен для других антипсихотиков или других категорий пациентов. Кетилепт следует применять с осторожностью пациентам с факторами риска инсульта.

По данным метаанализа атипичных антипсихотиков известно, что пациенты пожилого возраста, страдающие психозом, связанным с деменцией, составляют группу повышенного риска летального исхода по сравнению с плацебо. Однако по данным двух 10-недельных плацебо-контролируемых исследований применение кветиапина в одинаковых популяциях (n=710, возраст 83 года, диапазон 56-99 лет) летальность у пациентов, лечившихся кветиапином, составила 5,5% по сравнению с 3,2% в плацебо-группе. Летальность пациентов во время исследований была по разным причинам, ожидаемым для этой популяции пациентов. Эти данные не установили причинно-следственную связь между лечением кветиапином и летальностью пациентов с деменцией.

Дисфагия

При применении кветиапина отмечалась дисфагия. Следует с осторожностью применять кветиапин пациентам, угрожающим риском аспирационной пневмонии (см. «Побочные реакции»).

Запоры и непроходимость кишечника

Запор фактор риска развития кишечной непроходимости. При применении кветиапина были зарегистрированы случаи запора и непроходимости кишечника (см. «Побочные реакции»). Эти сообщения включают в себя сообщения о летальных исходах у пациентов, имеющих более высокий риск развития кишечной непроходимости, включая пациентов, получающих одновременно несколько лекарственных средств, снижающих перистальтику кишечника, и/или лекарственных средств, в отношении которых могли быть не зарегистрированы сообщения, о том, что они влекут за собой симптомы запора.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

На фоне применения нейрорептических средств отмечались случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Поскольку у пациентов, применяющих нейрорептики, часто имеются факторы риска развития ВТЭ, все возможные факторы риска появления ВТЭ следует определить до и во время терапии кветиапином и

принять меры предосторожности.

Панкреатит

Сообщали о случаях панкреатита в клинических испытаниях и в течение постмаркетингового применения, но взаимосвязь не была установлена. В сообщениях в течение постмаркетингового применения многие пациенты имели факторы, известные как ассоциирующиеся с панкреатитом, как увеличение триглицеридов (см. раздел «Особенности применения», подраздел «Липиды»), желчные камни и потребление алкоголя.

Дополнительная информация

Данные по применению кветиапина в комбинации с дивалпроексом или литием при маниакальных эпизодах умеренной или тяжелой степени ограничены; однако комбинированная терапия хорошо переносилась (см. разделы «Побочные реакции» и «Фармакодинамические свойства»). Эти данные показали аддитивный эффект на третьей неделе лечения.

Лактоза

Таблетки Кетилепт содержат лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять это лекарственное средство.

Кетилепт 25 мг содержит 4 мг моногидрат лактозы в 1 таблетке.

Кетилепт 100 мг содержит 16 мг лактозы моногидрат в 1 таблетке.

Кетилепт 200 мг содержит 32 мг лактозы моногидрат в 1 таблетке.

Неправильное применение и злоупотребление

Сообщалось о случаях неправильного применения и злоупотребления препаратом. Следует с осторожностью назначать кветиапин пациентам, которые в анамнезе злоупотребляют алкоголем и наркотиками.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Учитывая, что препарат главным образом действует на ЦНС, кветиапин может негативно влиять на виды деятельности, требующие умственной бдительности. Поэтому пациентам не рекомендуется управлять автомобилем или другими механизмами, пока не будет определена индивидуальная чувствительность такого воздействия.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Беременность

I триместр

Безопасность и эффективность применения кветиапина для лечения беременных не установлены. В настоящее время нет доказательств негативного влияния, полученных в ходе исследований на животных. Возможное влияние на органы зрения плода не изучалось. Согласно информации о нескольких беременностях, в течение которых применяли кветиапин, сообщали о развитии симптомов неонатальной абстиненции у новорожденных. Поэтому в период беременности Кетилепт можно назначать, только если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск. У новорожденных, матери которых принимали кветиапин во время беременности, наблюдались симптомы отмены препарата.

III триместр

У новорожденных, матери которых в III триместре принимали антипсихотические препараты (в том числе кветиапин), имеют риск возникновения побочных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или симптомы отмены, которые могут изменяться по уровню тяжести и продолжительности после родов. Наблюдались следующие побочные реакции – возбуждение, артериальная гипертензия, гипотензия, тремор, сонливость, расстройства дыхания или расстройства питания. Таким образом, новорожденные должны находиться под кропотливым наблюдением.

Кормление грудью

Есть опубликованные сообщения, что кветиапин проникает в грудное молоко человека, хотя степень проникновения препарата в молоко неизвестна. Женщинам, кормящим грудью, желательно прекратить кормление во время лечения кветиапином.

Спосіб застосування та дози

Для каждого показания существуют разные схемы дозировки. Следует убедиться, что пациенту назначена дозировка, соответствующая его состоянию. Дозу и продолжительность курса лечения определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от показаний и степени тяжести заболевания. Для перорального применения. Кетилепт можно принимать независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целиком, не разламывая, не разжевывая и не измельчая их.

Взрослые

Лечение шизофрении

Препарат Кетилепт следует принимать дважды в сутки. В первые 4 дня терапии суточная доза составляет: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг. Начиная с 4-х суток, дозу повышать до достижения необходимого клинического эффекта (в пределах от 300 до 450 мг/сут). В зависимости от клинической эффективности и переносимости препарата суточная доза Кетилепт может составлять от 150 мг до 750 мг. Максимальная суточная доза Кетилепта для лечения шизофрении – 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами

Препарат Кетилепт следует принимать дважды в сутки. Суточная доза в первые 4 дня лечения составляет: 1-й день – 100 мг, 2-й день – 200 мг, 3-й день – 300 мг, 4-й день – 400 мг. В дальнейшем дозу повышать (но не более чем на 200 мг в день) до 800 мг/сут, начиная с 6-го дня лечения. В зависимости от клинической эффективности и переносимости препарата, доза может составлять от 200 до 800 мг/сут. Обычная эффективная доза находится в пределах от 400 до 800 мг/сут. Максимальная суточная доза Кветирона для лечения маниакальных эпизодов – 800 мг.

Лечение депрессивных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами

Препарат Кетилепт следует применять 1 раз в сутки перед сном. Общая суточная доза для первых четырех дней лечения составляет 50 мг (в 1-й день), 100 мг (в 2-й день), 200 мг (в 3-й день) и 300 мг (в 4-й день). Рекомендуемая суточная доза – 300 мг. В клинических исследованиях не было дополнительного преимущества в группе применения 600 мг по сравнению с группой 300 мг (см. раздел «Фармакологические свойства»). Доза 600 мг может быть эффективна для отдельных пациентов. Дозы свыше 300 мг должен назначать врач с опытом лечения биполярного расстройства. Клинические исследования показывают, что для отдельных пациентов в случае возникновения проблем, связанных с непереносимостью препарата следует рассмотреть вопрос о снижении дозы до минимальной – 200 мг.

Лечение депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, должен назначать врач с опытом лечения биполярного расстройства.

Профилактика рецидивов у пациентов с биполярными расстройствами

Для предупреждения последующих маниакальных, смешанных или депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве пациенты, у которых был

ответ на применение Кетилепта при неотложном лечении биполярного расстройства, должны продолжать лечение препаратом Кетилепт в той же назначенной дозе перед сном. Дозу Кетилепта можно корректировать в пределах диапазона доз от 300 до 800 мг/сут, в зависимости от клинического ответа и переносимости каждого отдельного пациента (2 раза в сутки). Важно, чтобы для поддерживающей терапии применяли самые низкие эффективные дозы.

Пациенты пожилого возраста

Как и другие антипсихотики и антидепрессанты, Кетилепт следует с осторожностью применять пациентам пожилого возраста, особенно в начале лечения и подбора дозы. Может потребоваться более медленное титрование дозы препарата Кетилепт, а суточная терапевтическая доза может быть ниже, чем применяемые младшим пациентам. Средний плазменный клиренс кветиапина был снижен на 30-50% у пожилых людей по сравнению с младшими пациентами.

У пациентов старше 65 лет с депрессивными эпизодами при биполярном расстройстве безопасность и эффективность не исследовали.

Нарушение функции почек

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Кветиапин активно метаболизируется в печени. Поэтому препарат Кетилепт следует применять с осторожностью пациентам с известными нарушениями функции печени, особенно в течение начального периода подбора дозы. Лечение пациентов с нарушениями функции печени следует начинать с дозы 25 мг/сут. Дозу можно увеличивать ежедневно на 25-50 мг/сут до достижения эффективной дозы в зависимости от клинического ответа и переносимости каждого отдельного пациента.

Діти

Кетилепт® не рекомендуется для применения детям из-за отсутствия данных, свидетельствующих о его применении этой возрастной группе.

Передозування

Симптомы

Данные о передозировке кветиапином в клинических исследованиях ограничены. Проявления и симптомы передозировки были следствием усиления известных фармакологических эффектов, таких как сонливость и седация, тахикардия и артериальная гипотензия. Передозировка может привести к пролонгации интервала QT, судорогам, эпилептическому статусу, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, спутанному сознанию, бреду и/или возбуждению, коме и летальному исходу. Пациенты с существующим тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием могут иметь повышенный риск появления эффектов передозировки (см. раздел «Особенности применения»).

Лечение

Специфического антидота к кветиапину нет. В случаях выраженной интоксикации следует рассмотреть необходимость применения разнонаправленных мер и интенсивной терапии, включая восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции легких, мониторинг и поддержку деятельности сердечно-сосудистой системы. Применительно к этой ситуации в опубликованных сообщениях описываются случаи устранения серьезных реакций со стороны ЦНС, включая ком и делирий, при внутривенном введении физостигмина (1-2 мг) под непрерывным ЭКГ-мониторингом. Нельзя использовать физостигмин при наличии аритмии, блокады сердца какой-либо степени или расширения комплекса QRS.

В случаях устойчивой артериальной гипотензии при передозировке кветиапина следует применять соответствующие меры, такие как внутривенное введение жидкости и/или симпатомиметики (следует избегать применения адреналина и допамина, поскольку стимуляция бета-адренорецепторов может осложнить гипотонию в условиях блокирования альфа-адренорецепторов).

Поскольку профилактику абсорбции при передозировке не изучали, следует учитывать необходимость промывания желудка, которое по возможности следует провести в течение 1 часа после применения препарата (после интубации, если пациент потерял сознание), но не позднее чем через 1 час после приема препарата, а также применения активированного угля вместе с слабительным средством.

Тщательный медицинский контроль и мониторинг должны продолжаться до полного выздоровления пациента.

Побічні реакції

При приеме кветиапина чаще всего сообщали о таких нежелательных реакциях (10%): сонливость, головокружение, сухость во рту, головные боли, симптомы отмены (прекращения применения) препарата, повышение уровней триглицеридов в сыворотке крови, повышение уровня общего холестерина (особенно холестерина ЛПН) снижение уровня холестерина ЛПВП, увеличение массы тела, снижение гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.

Как и при терапии другими антипсихотическими препаратами, при приеме кветиапина отмечали потерю сознания, злокачественный нейролептический синдром, лейкопения, нейтропения и периферические отеки.

Частота возникновения нежелательных явлений при лечении кветиапином приведена ниже (табл. 1) по такой классификации: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), редкие ($>1/10000$, $<1/1000$), единичные ($<1/10000$) и неизвестную частоту (невозможно оценить исходя из существующих данных).

1. См. раздел См. раздел «Особенности применения».
2. Сонливость может возникать, как правило, в течение первых 2 недель лечения и обычно исчезает при удлинении применения кветиапина.
3. Бессимптомное повышение (сдвиг от нормы до ЗХВМН в любое время) уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) или гамма-ГТ (глутамилтрансферазы) наблюдали у некоторых пациентов при применении кветиапина. Такие повышения были обычно обратимы при продолжении лечения кветиапином.
4. Как и другие антипсихотические лекарственные средства, блокирующие альфа₁-адренергические рецепторы, кветиапин часто может вызывать ортостатическую гипотензию, сопровождающуюся головокружением, тахикардией и у некоторых пациентов без сознания, особенно в период подбора начальной дозы (см. раздел «Особенности применения»).
5. Подсчет частоты этих побочных реакций проводили только на постмаркетинговых данных применения кветиапина в лекарственной форме с быстрым высвобождением.
6. Уровень глюкозы в крови натощак ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или уровень глюкозы в крови после еды ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) как минимум в одном случае.
7. Рост частоты возникновения дисфагии при применении кветиапина по сравнению с плацебо наблюдался только в ходе клинических исследований биполярной депрессии.
8. Основанное на 7 % увеличении массы тела по сравнению с начальным. Возникает преимущественно в течение первых недель терапии у взрослых.
9. Симптомы отмены, которые наблюдались чаще всего в ходе кратковременных плацебо-контролируемых клинических исследований

монотерапии, в которых оценивали симптомы отмены: бессонница, тошнота, головные боли, диарея, рвота, головокружение и раздражительность.

Частота этих реакций существенно снижалась спустя неделю прекращения лечения.

10. Уровень триглицеридов ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) (пациенты в возрасте ≥ 18 лет) или ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) (пациенты в возрасте < 18 лет) как минимум в одном случае.
11. Уровень холестерина ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) (пациенты в возрасте ≥ 18 лет) или ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) (пациенты в возрасте < 18 лет) как минимум в одном случае. Повышение уровня холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) возникает очень часто. Среднее значение среди пациентов с таким повышением было 41,7 мг/дл. (1,07 ммоль/л)
12. См. раздел текст ниже.
13. Количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л как минимум в одном случае.
14. Согласно сообщениям клинических исследований о побочных реакциях, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови не связано со злокачественным нейролептическим синдромом.
15. Уровень пролактина (пациенты в возрасте > 18 лет): > 20 мкг/л ($> 869,56$ пкмоль/л) у мужчин; > 30 мкг/л ($> 1304,34$ пкмоль/л) женщины – в любое время.
16. Может привести к падению.
17. Холестерин ЛПВП: < 40 мг/дл (1,025 ммоль/л) у мужчин; < 50 мг/дл (1,282 ммоль/л) женщины в любое время.
18. Количество пациентов, у которых изменялась продолжительность интервала QTc от < 450 мсек до ≥ 450 мсек с повышением на ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина среднее изменение и количество пациентов, которые имели смещение до клинически значимого уровня, сходны в группах кветиапина и плацебо.
19. Смещение от > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л, по меньшей мере, при одном обследовании.
20. Припадки суицидальных мыслей и суицидального поведения сообщали во время терапии кветиапином или сразу после прекращения лечения (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).
21. См. раздел См. раздел «Фармакодинамика».
22. Снижение уровня гемоглобина до ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у мужчин, ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у женщин, по крайней мере при одном обследовании, наблюдалось у 11% пациентов, которых лечили кветиапином, во всех исследованиях, включая открытые. Для этих пациентов среднее максимальное уменьшение уровня гемоглобина в любое время составило - 1,50 г/дл.

23. Эти события часто случались на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или основных сердечных/респираторных заболеваний.
24. На основе отклонения от нормального исходного к потенциально клинически важному значению в любое время после исходного во всех исследованиях. Отклонение общего Т4, свободного Т4, общего Т3 и свободного Т3 составляло $<0,8 \times \text{НМН}$ (пкмоль/л) и отклонение ТТГ составляет $>5 \text{ мМЕ/л}$ в любое время.
25. Согласно увеличению частоты случаев рвоты у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).
26. См. раздел См. раздел «Особенности применения».
27. Сонливость может возникать, как правило, в течение первых 2 недель лечения и обычно исчезает при удлинении применения кветиапина.
28. Бессимптомное повышение (сдвиг от нормы до $3 \times \text{ВМН}$ в любое время) уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) или гамма-ГТ (глутамилтрансферазы) наблюдали у некоторых пациентов при применении кветиапина. Такие повышения были обычно выбраны при продолжении лечения кветиапином.
29. Как и другие антипсихотические лекарственные средства, блокирующие альфа₁-адренергические рецепторы, кветиапин часто может вызывать ортостатическую гипотензию, сопровождающуюся головокружением, тахикардией и у некоторых пациентов без сознания, особенно в период подбора начальной дозы (см. раздел «Особенности применения»).
30. Подсчет частоты этих побочных реакций проводили только на постмаркетинговых данных с применением кветиапина.
31. Уровень глюкозы в крови натощак $\geq 126 \text{ мг/дл}$ ($\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$) или уровень глюкозы в крови после еды $\geq 200 \text{ мг/дл}$ ($\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$) как минимум в одном случае.
32. Рост частоты возникновения дисфагии при применении кветиапина по сравнению с плацебо наблюдался только в ходе клинических исследований биполярной депрессии.
33. Основанное на 7 % увеличение массы тела по сравнению с начальным. Возникает преимущественно в течение первых недель терапии у взрослых.

Случаи удлиненного интервала QT, желудочковой аритмии, внезапного неясного летального исхода, остановки сердца и аритмии типа «torsade de pointes», были поставлены в известность при применении нейролептических лекарственных средств и считаются специфическими к этому классу препаратов.

Сообщали о тяжелых кожных нежелательных реакциях (SCAR), включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN), кожные реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), в связи с лечением кветиапином.

Дети

Указанные выше побочные реакции, которые наблюдались у взрослых, имеют место у пациентов детского и подросткового возраста (10-17 лет).

Побочные реакции наблюдались при проведении клинических исследований кветиапином у детей и подростков.

В Таблице 2 ниже собраны побочные реакции с более высокой частотой возникновения у пациентов детского и подросткового возраста (10-17 лет) или не наблюдавшихся у взрослых больных.

Побочные реакции расположены в зависимости от частоты возникновения с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Это обеспечивает продолжение мониторинга соотношения пользы/риска применения лекарственного средства. Специалистов в области здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщения.

Термін придатності

5 лет.

Умови зберігання

Хранить при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной упаковке.

Категорія відпуску

По рецепту.

Виробник

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).