

## КВЕТИРОН (QUETIRON)

QUETIAPINUM N05A H04

### Фарма Старт

#### СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:

КВЕТИРОН 25

**табл. п/плен. оболочкой 25 мг, № 30**

Кветиапин 25 мг

№ UA/8372/01/01 от 13.05.2013 до 13.05.2018

КВЕТИРОН 100

**табл. п/плен. оболочкой 100 мг, № 30, № 60**

Кветиапин 100 мг

№ UA/8372/01/02 от 13.05.2013 до 13.05.2018

КВЕТИРОН 200

**табл. п/плен. оболочкой 200 мг, № 30, № 60**

Кветиапин 200 мг

№ UA/8372/01/03 от 13.05.2013 до 13.05.2018

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

**фармакодинамика.** Кветирон — атипичный антипсихотический препарат, взаимодействующий с разными типами нейротрансмиссивных рецепторов. Кветирон имеет более высокое сродство к рецепторам серотонина (5-HT<sub>2</sub>), чем к рецепторам дофамина D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> в головном мозгу, высокое сродство к гистаминовым и α<sub>1</sub>-адренорецепторам, но меньшее сродство к α<sub>2</sub>-адренорецепторам. Влияние кветиапина на рецепторы 5-HT<sub>2</sub> и D<sub>2</sub> длится до 12 ч, что подтверждается данными позитронно-эмиссионной томографии. Кветиапин не имеет сродства к M-холинорецепторам и бензодиазепиновым рецепторам. Кветирон проявляет антипсихотическую активность. При изучении экстрапирамидных симптомов в эксперименте установлено, что кветиапин является причиной лишь слабой каталепсии при введении дозы, эффективно блокирующей дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы. Кветиапин обуславливает селективное снижение активности мезолимбических A10 дофаминергических нейронов по сравнению с A9 nigrostriальными моторными нейронами. Частота развития экстрапирамидных симптомов при применении кветиапина в дозе 75–750 мг/сут не отличается от таковой при применении плацебо или антихолинэргических препаратов. Кветиапин не обуславливает повышения уровня пролактина в плазме крови.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь кветиапин хорошо всасывается и активно метаболизируется. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность препарата. Основные метаболиты не обладают выраженной фармакологической активностью. T<sub>1/2</sub> составляет около 7 ч. Около 83% кветиапина связывается с белками плазмы крови. Препарат сохраняет эффективность при приеме 2 раза в сутки. Фармакокинетика кветиапина линейная, отличий фармакокинетики препарата у мужчин и женщин нет. Средний клиренс кветиапина у пациентов пожилого возраста на 30–50% ниже, чем у лиц в возрасте 18–65 лет. Клиренс кветиапина снижен на 25% у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и у больных с поражением печени (компенсированный алкогольный цирроз). Менее 5% кветиапина не метаболизируется и выводится в неизменном виде. Около 73% кветиапина экскретируется с мочой и 21% — с калом. Ключевым ферментом метаболизма кветиапина является CYP 3A4. Кветиапин и некоторые его метаболиты оказывают слабое ингибирующее действие на ферменты цитохрома P450 — 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только в концентрации, которая в 10–50 раз превышает достигающуюся при применении в обычных дозах (300–450 мг/сут). *In vitro* не установлена способность кветиапина значительно угнетать активность цитохрома P450 и влиять на метаболизм других лекарственных средств.

#### ПОКАЗАНИЯ:

шизофрения; маниакальные эпизоды, связанные с биполярным расстройством.

#### ПРИМЕНЕНИЕ:

таблетки Кветирон взрослые принимают внутрь 2 раза в сутки во время или между приемами пищи. Дозу препарата и продолжительность курса лечения определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от показаний и степени тяжести заболевания.

#### *Взрослые*

*Курсовое лечение шизофрении.* В первые 4 дня терапии суточная доза составляет: 1-й день — 50 мг, 2-й — 100 мг, 3-й — 200 мг, 4-й — 300 мг. Начиная с 4-х суток дозу повышают до достижения необходимого клинического эффекта (в пределах 300–450 мг/сут). В зависимости от клинической эффективности и переносимости препарата суточная доза Кветирона может составлять 150–750 мг.

Максимальная суточная доза Кветирона для лечения пациентов с шизофренией — 750 мг.

*Курсовое лечение маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярными расстройствами.* Суточная доза в первые 4 сут лечения составляет: 1-й день — 100 мг, 2-й — 200 мг, 3-й — 300 мг, 4-й — 400 мг. В дальнейшем дозу повышают (но не больше чем на 200 мг ежедневно) до 800 мг/сут, начиная с 6-го дня лечения. В зависимости от клинической эффективности и переносимости препарата доза может составлять 200–800 мг/сут.

Максимальная суточная доза Кветирона для лечения маниакальных эпизодов — 800 мг.

*Лицам пожилого возраста* Кветирон назначают с осторожностью, особенно в начале курса лечения. Для пациентов этой возрастной группы начальная доза не должна превышать 25 мг/сут. Дозу следует повышать на 25–50 мг ежедневно до достижения эффективной, которая не должна превышать дозу для пациентов молодого возраста.

*Нарушение функции печени и почек.* Кветиапин активно метаболизируется в печени, поэтому пациентам с печеночной недостаточностью Кветирон необходимо применять с осторожностью, особенно в начальный период лечения.

У пациентов с нарушением функции почек или печени при пероральном приеме клиренс кветиапина уменьшается примерно на 25%. У лиц с почечной или печеночной недостаточностью лечение следует начинать с дозы 25 мг/сут. Дозу повышают ежедневно на 25–50 мг/сут до достижения эффективной, в зависимости от клинического ответа и переносимости препарата пациентом.

#### *ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:*

повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Одновременное применение ингибиторов цитохрома P450 3A4, таких как ингибиторы ВИЧ-протеазы, азольные противогрибковые препараты, эритромицин, кларитромицин и нефазодон.

#### *ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:*

при приеме препарата Кветирон чаще всего могут отмечать сонливость<sup>1,2,6</sup>, головокружение<sup>5,6</sup>, сухость во рту, астению легкой степени, запор, тахикардию<sup>5</sup>, ортостатическую гипотензию<sup>1,5,6</sup> и диспепсию.

Как и при применении других антипсихотических препаратов, во время лечения кветиапином отмечают синкопе, злокачественный нейролептический синдром<sup>1</sup>, лейкопению, периферические отеки.

Другие возможные побочные реакции.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения<sup>1</sup>.

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность, анафилактические реакции.

*Психические нарушения:* нарушения сна, кошмарные сновидения, суицидальные мысли и поведение.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, обморок<sup>5,6</sup>, экстрапирамидные нарушения, дизартрия, судороги<sup>1</sup>, эпилепсия, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия<sup>1</sup>.

*Кардиальные нарушения:* удлинение интервала Q-T<sup>1</sup>.

*Сосудистые нарушения:* венозная тромбоэмболия.

*Со стороны органа зрения:* нечеткость зрения.

*Со стороны дыхательной системы:* ринит, одышка.

*Со стороны ЖКТ:* дисфагия<sup>1</sup>, рвота.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* желтуха, гепатит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* ангионевротический отек, синдром Стивенса — Джонсона.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* рабдомиолиз.

*Со стороны эндокринной системы:* гиперпролактинемия, нарушение секреции антидиуретического гормона.

*Со стороны обмена веществ и метаболизма:* гипонатриемия, сахарный диабет. *Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* приапизм, эректильная дисфункция, галакторея, набухание молочных желез, нарушения менструального цикла. *Общие нарушения:* симптомы отмены<sup>1</sup>, повышение аппетита, увеличение массы тела<sup>3</sup>, раздражительность.

*Лабораторные показатели:* повышение уровня трансаминаз в плазме крови (АлАТ, АсАТ)<sup>4</sup>, повышение уровня глюкозы в крови до гипергликемических<sup>1</sup> уровней, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, повышение уровня ТГ, повышение уровня общего ХС (за счет ЛПНП), снижение уровня ЛПВП, снижение гемоглобина, повышение уровня КФК<sup>7</sup>. *Примечания:* <sup>1</sup>см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ; <sup>2</sup>сонливость могут отмечать в первые 2 нед лечения, которая, как правило, исчезает при продолжительном применении Кветирона; <sup>3</sup>подобно действию других антипсихотических препаратов, возможно увеличение массы тела, преимущественно в первые недели лечения; <sup>4</sup>бессимптомное повышение уровня плазменных трансаминаз (АлАТ, АсАТ) или гаммаглутамилтрансферазы может возникать у отдельных пациентов; <sup>5</sup>как и во время лечения другими антипсихотическими препаратами, обладающими  $\alpha$ -адренергической активностью (блокируют  $\alpha$ -адренорецепторы), Кветирон может вызывать ортостатическую гипотензию, которая проявляется головокружением, тахикардией, а у некоторых пациентов — потерей сознания, особенно в начале лечения; <sup>6</sup>может привести к падению; <sup>7</sup>повышение уровня КФК в крови может быть не связано с злокачественным нейролептическим синдромом.

В период лечения кветиапином отмечают незначительное дозозависимое снижение уровня гормонов щитовидной железы, в том числе общего и свободного Т<sub>4</sub>. Максимальное снижение общего и свободного Т<sub>4</sub> зарегистрировано на 2–4-й неделе терапии, без дальнейшего снижения уровня гормонов при длительном лечении. Практически во всех случаях уровень общего и свободного Т<sub>4</sub> возвращался к исходному после прекращения терапии кветиапином, независимо от продолжительности лечения.

При применении нейролептиков очень редко сообщалось о случаях удлинении интервала Q–T на ЭКГ, желудочковой аритмии, полиморфной желудочковой тахикардии, внезапной смерти, остановки сердца, и такие эффекты являются классоспецифичными.

#### *ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:*

*сердечно-сосудистые заболевания.* С особой осторожностью назначают препарат пациентам с кардиоваскулярными и цереброваскулярными заболеваниями и другими состояниями, вызывающими артериальную гипотензию. Кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию, особенно в начале титрования дозы. В таком случае необходимо снижение дозы или более длительное ее титрование. Такие случаи отмечают чаще у пациентов пожилого возраста, чем у молодых, и могут спровоцировать случайные травмы. Взаимосвязь применения кветиапина с устойчивым увеличением интервала Q–T в исследованиях не выявлена. Однако, как и при применении других антипсихотических препаратов, назначать кветиапин одновременно с препаратами, которые удлиняют интервал Q–T, а также с нейролептиками, необходимо с осторожностью, особенно лицам пожилого возраста, пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала Q–T, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или удлиненным интервалом Q–T в семейном анамнезе.

*Судорожные приступы.* Как и при лечении другими антипсихотическими препаратами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе.

*Экстрапирамидные симптомы.* В исследованиях применение кветиапина ассоциировалось с развитием экстрапирамидных симптомов, таких как акатизия, которая характеризуется субъективно неприятным беспокойством и необходимостью двигаться и сопровождается неспособностью неподвижно сидеть или стоять. Такие симптомы с большой вероятностью могут наблюдаться в течение первых нескольких недель лечения. Повышение дозы препарата таким пациентам может им повредить.

*Поздняя дискинезия.* Продолжительное применение Кветирона, как и других антипсихотических средств, может вызывать позднюю дискинезию. При появлении симптомов поздней дискинезии необходимо снизить дозу или прекратить дальнейшее лечение Кветироном.

*Злокачественный нейролептический синдром.* Злокачественный нейролептический синдром может быть связан с проведением антипсихотического лечения, включая лечение Кветироном.

Клинические проявления синдрома включают гипертермию, изменение психического статуса, мышечную ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, повышение уровня КФК. В таких случаях лечение Кветироном должно быть прекращено и проведено симптоматическое лечение.

*Суицид/суицидальные мысли.* При лечении лиц с психическими расстройствами следует придерживаться мер предосторожности относительно суицидальных проявлений. Пациенты с суицидальными проявлениями в анамнезе или больные, высказывающие суицидальные мысли до начала лечения, имеют высокий риск попыток суицида и требуют тщательного мониторинга при лечении.

Повышение риска возникновения событий, связанных с суицидом, отмечено у пациентов в возрасте до 25 лет. 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 проводилась терапия. Тщательное наблюдение пациентов и, в частности тех, кто имеет высокий риск, должно сопровождаться медикаментозной терапией, особенно в начале лечения и при последующих изменениях дозы. Пациентов следует предупредить о необходимости мониторинга относительно суицидального поведения или мыслей, необычных изменений в поведении и немедленного обращения за медицинской помощью при появлении таких симптомов.

*Сонливость.* Лечение кветиапином ассоциировано с сонливостью и такими симптомами, как седация. Такие симптомы могут возникать в течение первых 3 дней лечения и бывают преимущественно легкой или умеренной интенсивности. В некоторых случаях необходимо наблюдение за состоянием пациента в течение 2 нед после появления сонливости или до тех пор, пока симптомы исчезнут, или может потребоваться отмена препарата.

*Тяжелая нейтропения.* В исследованиях тяжелые случаи нейтропении возникали нечасто, в большинстве случаев в течение нескольких месяцев после начала лечения кветиапином. Явной дозозависимости нет. Возможные факторы риска возникновения нейтропении включают существующую лейкопению и наличие в анамнезе медикаментозно-индуцированной нейтропении. Применение кветиапина у пациентов с количеством нейтрофилов  $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$  следует прекратить. Необходимо наблюдение за состоянием пациентов для выявления у них симптомов инфекции и контроль количества нейтрофилов (пока они не будут превышать  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

*Внезапное прекращение приема препарата.* При резкой отмене высоких доз препарата могут отмечать синдром отмены, который проявляется бессонницей, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, диареей, раздражительностью. Известны случаи обострения психотических симптомов и появления непроизвольных движений (акатизии, дистонии, дискинезии). Частота возникновения таких реакций уменьшалась через 1 нед после прекращения лечения. Учитывая опасность развития указанных реакций, отменять препарат следует постепенно, по крайней мере — в течение 1–2 нед.

*Гипергликемия.* Во время лечения кветиапином в редких случаях сообщалось о случаях гипергликемии или обострения сахарного диабета. В некоторых случаях эти явления возникали у пациентов с увеличенной массой тела, что могло быть способствующим фактором. Рекомендуется осуществлять надлежащий клинический мониторинг в соответствии с общепринятыми рекомендациями по применению антипсихотических средств. Пациенты, которым проводится лечение любым антипсихотическим средством, включая кветиапин, требуют наблюдения по выявлению возможных признаков и симптомов гипергликемии (полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а пациенты с сахарным диабетом или факторами риска возникновения сахарного диабета — регулярного мониторинга гликемического контроля. Следует также постоянно контролировать массу тела.

*Липиды.* При применении кветиапина в исследованиях отмечено повышение уровня липидов. При повышении уровня липидов необходимо применять соответствующее лечение.

*Пациенты пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией.* Кветиапин не одобрен для лечения психоза, связанного с деменцией. В исследованиях у больных деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотиков наблюдалось повышение почти в 3 раза риска возникновения нежелательных цереброваскулярных явлений. Механизм такого повышения риска неизвестен. Повышенный риск не может быть исключен для других антипсихотиков или для других категорий пациентов. Кветирон следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития инсульта.

*Влияние на печень.* В случае развития желтухи применение Кветироном следует прекратить.

*Дисфагия.* Кветиапин может вызвать дисфагию, поэтому пациентам с риском возникновения аспирационной пневмонии следует применять препарат с осторожностью.

*Венозная тромбоземболия.* На фоне приема нейрорептиков отмечались случаи венозной тромбоземболии. В связи с тем, что у пациентов, которые применяют нейрорептики, часто имеются приобретенные факторы риска возникновения венозной тромбоземболии, их необходимо выявить до и во время лечения Кветираном и принять меры. Препарат содержит лактозу, поэтому лицам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

*Период беременности и кормления грудью.* Безопасность и эффективность препарата в период беременности не исследованы, поэтому Кветиран можно назначать лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Наблюдались симптомы отмены препарата у новорожденных, матери которых принимали кветиапин в период беременности. Поэтому необходим тщательный контроль за состоянием новорожденного. Степень экскреции кветиапина в грудное молоко не определена, поэтому требуется прекратить кормление грудью во время лечения препаратом.

*Дети.* Данных о безопасности и эффективности кветиапина, свидетельствующих в пользу применения препарата у детей, недостаточно, поэтому Кветиран не применяется в педиатрической практике.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами.* Кветиран может вызвать сонливость и головокружение, поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется работать с опасными механизмами, а также управлять транспортными средствами.

#### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:**

Кветиран следует применять с осторожностью в комбинации с препаратами, действующими на ЦНС. В связи с этим во время лечения категорически запрещено употребление алкоголя. CYP 3A4 является ключевым ферментом, принимающим участие в цитохром P450-опосредованном метаболизме кветиапина. При исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев одновременное применение кветиапина (25 мг) и кетоконазола (ингибитор CYP 3A4) привело к повышению AUC кветиапина в 5–8 раз. Таким образом, сочетанное применение кветиапина с ингибиторами CYP 3A4 противопоказано. Также не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок в период лечения кветиапином.

Одновременное применение кветиапина и карбамазепина (индуктора микросомальных ферментов печени) приводит к повышению клиренса кветиапина. При одновременном применении кветиапина и фенитоина (или других индукторов печеночных ферментов, таких как карбамазепин, барбитураты, рифампицин) может существенно уменьшиться системное влияние кветиапина, следовательно, может возникнуть необходимость в повышении дозы кветиапина для сохранения контроля психотической симптоматики. Доза кветиапина может быть снижена при отмене фенитоина, карбамазепина или других индукторов печеночных ферментов или при замене препаратом, который не оказывает индуцирующего влияния на микросомальные ферменты печени (например, вальпроат натрия).

Для пациентов, принимающих индуктор печеночного фермента, начинать терапию Кветираном можно только в случае, если врач считает, что польза от применения Кветирана превышает риск, связанный с отменой индуктора печеночного фермента. Важно, чтобы любые изменения в приеме индуктора были постепенными.

Фармакокинетика лития при одновременном применении кветиапина не меняется. Фармакокинетика вальпроата натрия и кветиапина при одновременном применении не меняется. Фармакокинетика кветиапина существенным образом не меняется при сочетанном применении с рисперидоном или галоперидолом. Одновременный прием кветиапина и тиоридазина приводит к повышению клиренса кветиапина на  $\approx 70\%$ .

Фармакокинетика кветиапина существенно не меняется при одновременном применении с циметидином, который является ингибитором цитохрома P450. Одновременное назначение кветиапина и антидепрессанта имипрамина (ингибитор CYP 2D6) или флуоксетина (ингибитор CYP 3A4 и CYP 2D6) не вызывает значимых изменений фармакокинетики. Исследования взаимодействия с сердечно-сосудистыми препаратами не проводились. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с лекарственными средствами, которые нарушают электролитный баланс или удлиняют интервал Q-T. У больных, принимавших кветиапин, отмечались случаи ложноположительных результатов ферментного иммуноанализа на наличие метадона и трициклических антидепрессантов.

Рекомендуется проверять сомнительные результаты скринингового иммуноанализа с помощью восстановительного хроматографического метода.

#### *ПЕРЕДОЗИРОВКА:*

описаны случаи приема препаратов кветиапина в дозе >30 г без летального исхода и с полной клинической реабилитацией. Однако существуют также сообщения об единичных случаях передозировки, которые приводили к удлинению интервала  $Q-T$ , коме или смерти. Пациенты с заболеванием сердечно-сосудистой системы могут быть в группе повышенного риска последствий передозировки.

*Симптомы:* сонливость, седация, тахикардия и артериальная гипотензия как следствие усиления известных фармакологических эффектов препарата.

*Лечение:* специфического антидота нет. В случаях выраженной интоксикации необходимо проводить интенсивную симптоматическую медикаментозную терапию, а также восстанавливать и контролировать проходимость дыхательных путей, адекватную вентиляцию и оксигенацию, деятельность сердечно-сосудистой системы. В случае тяжелой передозировки возможно промывание желудка, но не позднее чем через 1 ч после приема препарата, прием активированного угля. Тщательный медицинский контроль состояния пациента должен длиться до его полного выздоровления.

#### *УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:*

хранить в оригинальной упаковке при температуре  $\leq 25$  °С.