

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.12.14 № 905
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14089/01/01
UA/14089/01/02
UA/14089/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
08.11.2017 № 1385
UA/14089/01/03
08.12.2017 № 1570
UA/14089/01/01
UA/14089/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КВЕТИРОН XR 50
(QUETIRON XR 50)

КВЕТИРОН XR 200
(QUETIRON XR 200)

КВЕТИРОН XR 400
(QUETIRON XR 400)

Склад:

діюча речовина: кветіапін (у формі кветіапіну fumarату);

1 таблетка 50 мг містить 50 мг кветіапіну (57,565 мг у формі кветіапіну fumarату);

1 таблетка 200 мг містить 200 мг кветіапіну (230,26 мг у формі кветіапіну fumarату);

1 таблетка 400 мг містить 400 мг кветіапіну (460,52 мг у формі кветіапіну fumarату);

допоміжні речовини: гіпромелоза, амонійно-метакрилатний сополімер (тип В), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, етилцелюлоза; суміш для плівкового покриття Opadry II White: поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Кветіапін є атипичним антипсихотичним агентом. Кветіапін та його активний плазмовий метаболіт норкветіапін взаємодіють з багатьма нейротрансмітерними рецепторами.

Кветіапін та норкветіапін виявляють спорідненість із серотоніновими (5HT₂) та допаміновими D₁- та D₂-рецепторами мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до 5HT₂ відносно рецепторів D₂ вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів препарату Кветирон XR. Крім того, норкветіапін має високу спорідненість із серотоніновими 5HT₁ рецепторами. Кветіапін та норкветіапін також мають високу спорідненість із гістамінергічними та адренергічними α₁-рецепторами та меншу спорідненість з адренергічними α₂-рецепторами. Кветіапін не має суттєвої спорідненості з холінергічними мускариновими або бензодіазепіновими рецепторами.

Фармакодинамічні ефекти.

Кветіапін відрізнявся від стандартних антипсихотичних засобів та мав атиповий профіль. Кветіапін не спричиняє надчутливості допамінового D₂-рецептора після тривалого застосування. Кветіапін призводить лише до слабкої катаlepsії при застосуванні доз, що ефективно блокують допаміновий D₂-рецептор. Кветіапін демонструє селективність щодо лімбічної системи, спричиняючи при хронічному застосуванні деполаризаційну блокаду мезолімбічних, але не нігостріальних допамінових нейронів. Також було зроблено припущення, що засоби з меншою схильністю викликати екстрапірамідні симптоми (ЕПС) можуть також мати меншу схильність спричинити тардитивну дискінезію (див. розділ “Побічні реакції”).

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні кветіапін добре всмоктується та активно метаболізується. Приблизно 83 % кветіапіну зв’язується з білками плазми. Пікові молярні концентрації у рівноважному стані активного метаболіту норкветіапіну становлять 35 % тих, що спостерігаються для кветіапіну.

Фармакокінетика кветіапіну та норкветіапіну є лінійною в межах схвалених доз. Кінетика кветіапіну не відрізняється у чоловіків та жінок.

Кветирон XR досягає пікових концентрацій у плазмі приблизно через 6 годин після застосування (T_{max}). Кветирон XR демонструє дозопропорційну фармакокінетику для доз до 800 мг включно при застосуванні 1 раз на добу. Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) та площа під кривою концентрація-час (AUC) для препарату Кветирон XR, який застосовується 1 раз на добу, є порівнянними з тими, що досягаються для такої ж загальної добової дози кветіапіну фумарату, таблеток з негайним вивільненням (Кветирон, таблетки, вкриті плівковою оболонкою), який застосовується 2 рази на добу. Періоди напіввиведення кветіапіну та норкветіапіну становлять приблизно 7 та 12 годин відповідно.

Середній кліренс кветіапіну в осіб літнього віку приблизно на 30-50 % нижчий, ніж у дорослих віком 18-65 років.

Середній плазмовий кліренс кветіапіну був знижений приблизно на 25 % у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м²), проте індивідуальні величини кліренсу знаходяться в межах, характерних для здорових осіб. Із сечею виводиться менше 5 % середньої молярної фракції дози вільного кветіапіну та активного метаболіту норкветіапіну.

Кветіапін активно метаболізується в печінці. Використання радіоактивно міченого кветіапіну виявило, що менше 5 % кветіапіну не метаболізується і виводиться в незміненому вигляді з сечею або калом. Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться з сечею та 21 % – з калом. Середній плазмовий кліренс кветіапіну знижується приблизно на 25 % у пацієнтів з відомою печінковою недостатністю (стабільний алкогольний цироз). Оскільки кветіапін значною мірою метаболізується в печінці, у пацієнтів з печінковою

недостатністю очікується підвищення його рівня в плазмі. Для таких пацієнтів може знадобитися коригування дози (див. розділ “Спосіб застосування та дози”).

CYP 3A4 є основним ферментом, відповідальним за метаболізм кветіапіну. Норкветіапін в основному утворюється та виводиться за допомогою CYP 3A4.

Було виявлено, що кветіапін та декілька його метаболітів (включаючи норкветіапін) мають слабку пригнічувальну активність відносно ферментів цитохрому P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4 *in vitro*. Пригнічення CYP *in vitro* спостерігається лише при концентраціях, що приблизно в 5-50 разів перевищують ті, що спостерігаються у людини при застосуванні доз 300-800 мг/добу. З огляду на отримані *in vitro* результати, не слід очікувати, що одночасне призначення кветіапіну з іншими препаратами призведе до клінічно вираженого пригнічення метаболізму іншого препарату, метаболізм якого залежить від цитохрому P450. Кветіапін може індукувати ферменти цитохрому P450. Проте у ході специфічного дослідження взаємодії у пацієнтів з психозом не було виявлено підвищення активності цитохрому P450 після застосування кветіапіну.

Їжа з високим вмістом жирів призводить до статистично вірогідного підвищення C_{max} та AUC препарату Кветирон XR. Кветирон XR слід приймати щонайменше за годину до їди.

Клінічні характеристики.

Показання.

Кветирон XR показаний для лікування

- Шизофренії, включаючи попередження рецидиву у пацієнтів зі стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію Кветироном XR.
- Біполярного розладу, зокрема:
 - для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі;
 - для лікування депресивних епізодів при біполярному розладі;
 - для попередження наступного епізоду захворювання у пацієнтів з біполярним розладом, у пацієнтів з маніакальними або депресивними епізодами, при яких лікування кветіапіном є ефективним.
- Кветирон XR показаний для супутнього лікування депресивних епізодів у пацієнтів з депресивним розладом, у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами. До початку лікування лікарю необхідно ретельно вивчити профіль безпеки Кветирону XR.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.

Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азольні протигрибкові препарати, еритроміцин, кларитроміцин і нефазодон.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зважаючи на те, що кветіапін, в першу чергу, діє на центральну нервову систему, Кветирон XR слід з обережністю застосовувати в комбінації з іншими препаратами, що чинять подібну дію, та з алкоголем.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 є ферментом, що головним чином відповідає за метаболізм кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців супутнє застосування кветіапіну (25 мг) з кетоконазолом (інгібітором CYP 3A4) спричинило підвищення AUC кветіапіну в 5-8 разів. Таким чином, супутнє застосування кветіапіну з інгібіторами CYP 3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом періоду лікування кветіапіном.

Під час дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (індуктором печінкового ферменту), супутнє застосування карбамазепіну суттєво підвищувало кліренс

кветіапіну. Це підвищення кліренсу знижувало системну експозицію кветіапіну (що вимірювалося за площею AUC) до рівня, який становив в середньому 13 % експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можливі нижчі концентрації в плазмі, що може вплинути на ефективність терапії Кветироном XR.

Супутнє застосування кветіапіну та фенітоїну (ще одного індуктора мікосомального ферменту) спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 450 %. Розпочинати терапію Кветироном XR пацієнтам, які одержують індуктор печінкового ферменту, можна лише тоді, коли лікар вважає, що користь від застосування Кветиرونу XR переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, що будь-які зміни у прийомі індуктора мають бути поступовими. Якщо необхідно, його слід замінити неіндуктором (наприклад натрію вальпроатом).

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінюється при супутньому застосуванні таких антидепресантів, як іміпрамін (відомий інгібітор CYP 2D6) або флуоксетин (відомий інгібітор CYP 3A4 та CYP 2D6).

Супутнє застосування таких антипсихотиків, як рисперидон або галоперидол, не спричиняло суттєвих змін у фармакокінетиці кветіапіну. Одночасне застосування кветіапіну та тіоридазину спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 70 %. При супутньому застосуванні циметидину фармакокінетика кветіапіну не змінювалася.

Фармакокінетика літію не змінювалася при його одночасному застосуванні з кветіапіном.

Фармакокінетика натрію вальпроату та кветіапіну при їх одночасному застосуванні не змінювалася до клінічно вірогідного ступеня.

Дослідження взаємодії з серцево-судинними препаратами не проводилися.

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

У пацієнтів, які застосовували кветіапін, відмічалися випадки помилкових позитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів. Рекомендується перевіряти сумнівні результати скринінгового імуноаналізу за допомогою відповідного хроматографічного методу.

Особливості застосування.

Оскільки Кветиرون XR показаний для лікування шизофренії, біполярного розладу та супутнього лікування депресивних епізодів у пацієнтів з депресивними розладами (ДР), слід ретельно розглянути профіль безпеки препарату з огляду на встановлений конкретному пацієнту діагноз та дозу, яку він приймає.

Довготривала ефективність та безпека супутньої терапії для пацієнтів з ДР не оцінювались, проте вивчались довготривала ефективність і безпека монотерапії препаратом для дорослих пацієнтів.

Діти (віком від 10 до 18 років)

Кветиرون XR не рекомендується для застосування дітям віком від 10 до 18 років через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування цієї віковій групі.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія при біполярному розладі, асоційована з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, самошкоджень і суїциду (подій, пов'язаних із суїцидом). Такий ризик зберігається до встановлення вираженої ремісії. Оскільки покращення може не спостерігатися протягом перших тижнів лікування або довше, за станом пацієнтів слід ретельно спостерігати до появи такого покращення. Згідно з загальним клінічним досвідом, ризик суїциду може зростати на ранніх етапах покращення.

Крім того, необхідно враховувати потенційний ризик виникнення подій, пов'язаних із суїцидом, після різкого припинення лікування кветіапіном з причини відомих факторів ризику при захворюванні, стосовно якого проводиться лікування.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначається Кветирон XR, можуть також асоціюватися з підвищеним ризиком пов'язаних із суїцидом явищ. Крім того, ці захворювання можуть протікати одночасно з депресивними епізодами. Отже, при лікуванні інших психічних розладів слід вживати таких самих запобіжних заходів, яких дотримуються при лікуванні депресивних епізодів.

Як відомо, пацієнти з пов'язаними із суїцидом явищами в анамнезі або ті, хто демонструє значний ступінь суїцидальних думок до початку лікування, мають вищий ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб і потребують ретельного моніторингу під час лікування.

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

Сонливість

Лікування кветіапіном асоційоване з сонливістю і подібними симптомами, такими як седація. У ході клінічних досліджень лікування пацієнтів з біполярною депресією такі симптоми виникали, як правило, протягом перших 3 днів лікування і були переважно від легких до помірних за інтенсивністю. Стосовно пацієнтів з біполярною депресією та пацієнтів з депресивними епізодами при депресивному розладі, у яких виникає сонливість, може знадобитись спостереження протягом 2 тижнів після появи сонливості або до того часу, поки зникнуть симптоми, або може бути необхідним розгляд питання про припинення лікування.

Лікування кветіапіном супроводжувалось ортостатичною гіпотензією та супутнім запамороченням, що, подібно до сонливості, зазвичай виникають під час періоду титрування дози. Ці явища можуть сприяти зростанню частоти випадкових травм (падіння), особливо серед пацієнтів літнього віку. Тому пацієнтам слід радити бути обережними, доки вони не звикнуть до можливих ефектів лікарського засобу.

Серцево-судинні захворювання

Кветирон XR слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими серцево-судинними та цереброваскулярними захворюваннями або іншими станами, що можуть призвести до артеріальної гіпотензії. Кветіапін може спричинити ортостатичну гіпотензію, особливо на початку титрування дози, тому у таких випадках необхідне зниження дози або більш тривале її титрування.

Судоми

Як і при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами, рекомендується з обережністю призначати препарат пацієнтам із судомами в анамнезі.

Екстрапірамідні симптоми

Кветіапін асоціювався зі зростанням частоти виникнення екстрапірамідних симптомів (ЕПС) порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при епізодах великої депресії, пов'язаної з біполярним розладом.

Застосування кветіапіну асоціювалось із розвитком акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним чи спричинюючим дистрес неспокоєм та потребою рухатись, що нерідко супроводжувалась нездатністю нерухомо сидіти чи стояти. Ці явища з вищою ймовірністю спостерігаються протягом перших декількох тижнів лікування. Збільшення дози пацієнтам, у яких розвиваються такі симптоми, може їм зашкодити.

Тардитивна дискінезія

При появі ознак та симптомів тардитивної дискінезії слід розглянути питання про необхідність зниження дози або припинення застосування Кветирону XR.

Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром може бути пов'язаний з лікуванням антипсихотиками, включаючи кветіапін. Клінічні прояви включають гіпертермію, зміни психічного стану, ригідність м'язів, вегетативну нестабільність та підвищення рівня креатинфосфокінази. У такому випадку слід припинити застосування Кветирону XR та розпочати відповідне лікування.

Тяжка нейтропенія

Повідомлялося про тяжку нейтропенію (кількість нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) без розвитку інфекційного захворювання. Були зареєстровані повідомлення про випадки агранулоцитозу (тяжкої нейтропенії з розвитком інфекційного захворювання) серед усіх пацієнтів, які отримували лікування кветіапіном під час клінічних досліджень (рідко), а також повідомлення, отримані у післяреєстраційний період (у тому числі про летальні випадки). Більшість цих випадків тяжкої нейтропенії виникали впродовж кількох місяців після початку лікування кветіапіном. Очевидної дозозалежності немає. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії включають уже існуючу лейкопенію та наявність в анамнезі медикаментозно індукованої нейтропенії. Застосування кветіапіну пацієнтам із кількістю нейтрофілів $<1 \times 10^9/\text{л}$ слід припинити. Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо виявлення у них ознак та симптомів інфекції та стежити за кількістю нейтрофілів (поки вона не буде перевищувати $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Були відмічені випадки агранулоцитозу у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Слід взяти до уваги можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з наявністю інфекційного захворювання, особливо при відсутності очевидного(-их) сприяючого(-их) фактору(-ів), або у пацієнтів з гарячкою; лікування з цього приводу слід проводити залежно від конкретного клінічного випадку.

Взаємодії

Див. також розділ “Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”.

Супутнє застосування кветіапіну з потужним індуктором печінкового ферменту, таким як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну в плазмі, що може зашкодити ефективності терапії кветіапіном. Лікування Кветироном XR пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише за умови, що лікар вважає, що користь від застосування препарату Кветирон XR переважає ризику від відміни індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни застосування індуктора відбувалися поступово. Якщо потрібно, слід замінити його на неіндуктор (наприклад натрію вальпроат).

Гіперглікемія

Під час лікування кветіапіном повідомлялося про випадки гіперглікемії або загострення діабету, що існував раніше. Пацієнтам, які страждають на діабет, або пацієнтам з факторами ризику розвитку цукрового діабету рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг. У деяких випадках спочатку повідомлялося про збільшення маси тіла, що могло бути сприяючим фактором. Належний клінічний моніторинг рекомендується відповідно до загальноприйнятих рекомендацій щодо застосування нейролептичних засобів. Пацієнти, які приймають будь-який антипсихотичний засіб, у тому числі кветіапін, потребують спостереження щодо ознак та симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та загальна слабкість), а пацієнти з цукровим діабетом чи факторами ризику цукрового діабету – регулярного моніторингу стосовно погіршення глікемічного контролю. Маса тіла також слід постійно контролювати.

Ліпіди

Зростання рівнів ліпідів та холестерину спостерігалися при застосуванні кветіапіну. При зростанні рівнів ліпідів слід призначити відповідне лікування.

Метаболічний ризик

З огляду на зміни стосовно показників маси тіла, глюкози крові (див. гіперглікемія) і ліпідів існує ймовірність погіршення профілю метаболічного ризику в окремих пацієнтів, при якому слід призначити відповідне лікування.

Подовження інтервалу QT

Під час застосування кветіапіну не спричиняв стійкого збільшення абсолютних QT-інтервалів. Проте при передозуванні спостерігалось подовження інтервалу QT. Як і у разі застосування інших антипсихотиків, слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам з подовженим інтервалом QT в сімейному анамнезі. Також слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну одночасно з препаратами, що подовжують інтервал QT, а також при супутньому застосуванні з нейролептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам з уродженим синдромом подовження інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією.

Відміна прийому препарату

Після раптового припинення застосування антипсихотиків, включаючи кветіапіну, були описані гострі симптоми відміни, такі як нудота, блювання та безсоння. Тому рекомендується поступове припинення прийому препарату, принаймні протягом від 1 до 2 тижнів.

Пацієнти літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією

Кветирон XR не рекомендується для лікування психозу, пов'язаного з деменцією.

У хворих на деменцію при застосуванні деяких атипичних антипсихотиків спостерігалось підвищення приблизно в 3 рази ризику виникнення серцево-судинних небажаних явищ. Механізм такого підвищення ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений для інших антипсихотиків або для інших категорій пацієнтів. Кветирон XR слід застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику інсульту.

Відомо, що пацієнти літнього віку, які страждають на психоз, пов'язаний з деменцією, становлять групу підвищеного ризику смерті, порівняно з плацебо. Однак причинного зв'язку між лікуванням кветіапіном та смертю встановлено не було.

Додаткова інформація

Дані щодо застосування кветіапіну у комбінації з дивалпроексом або літієм при маніакальних епізодах помірного або тяжкого ступеня є обмеженими; проте комбінована терапія переносилася добре (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинамічні властивості»). Ці дані показали адитивний ефект на третьому тижні лікування. Даних щодо комбінованого застосування понад шість тижнів немає.

Дисфагія

При застосуванні кветіапіну відмічалася дисфагія. Слід з обережністю застосовувати кветіапіну пацієнтам, яким загрожує ризик аспіраційної пневмонії.

Запори та непрохідність кишечника

Запор являє собою фактор ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були зареєстровані випадки запору та непрохідності кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося про летальні випадки серед пацієнтів, які мали більш високий ризик розвитку кишкової непрохідності, включаючи тих пацієнтів, які отримували одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечника, та/або лікарських засобів, стосовно яких могли бути не зареєстровані повідомлення про те, що вони викликають симптоми запору.

Венозна тромбоемболія

На тлі застосування нейролептичних засобів відмічалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які застосовують нейролептики, часто наявні набуті фактори ризику розвитку ВТЕ, всі можливі фактори ризику появи ВТЕ слід визначити до та під час лікування Кветироном пролонгованої дії та вжити запобіжних заходів.

Вплив на печінку

Лікування Кветироном XR слід припинити при розвитку жовтяниці.

Вплив на масу тіла

Під час лікування кветіапіном повідомлялося про збільшення маси тіла, яку при застосуванні антипсихотичних препаратів слід контролювати та клінічно корегувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека та ефективність застосування кветіапіну для лікування вагітних жінок не встановлені. Тому під час вагітності Кветирон XR слід призначати тільки, якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик. У новонароджених, матері яких приймали кветіапін під час вагітності, спостерігалися симптоми відміни препарату.

Ступінь проникнення кветіапіну в грудне молоко невідомий. Тому жінкам необхідно рекомендувати припинити грудне вигодовування немовлят під час прийому Кветирону XR.

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

З огляду на основну дію кветіапіну на центральну нервову систему препарат може впливати на види діяльності, що вимагають пильності. Тому пацієнтам не рекомендується керувати автомобілем та користуватися механізмами, поки не буде з'ясовано індивідуальної чутливості до такого впливу.

Спосіб застосування та дози.

Кветирон XR слід застосовувати один раз на день, натще (щонайменше за одну годину до вживання їжі). Таблетки слід ковтати цілими, не розламуючи, не подрібнюючи та не розжовуючи їх.

Дорослі.

Для лікування шизофренії та маніакальних епізодів від помірного до важкого ступеня при біполярному розладі препарат Кветирон XR слід застосовувати принаймні за 1 годину до прийому їжі. Добова доза на початку терапії становить 300 мг в перший день і 600 мг на другий день. Рекомендована добова доза – 600 мг, однак, якщо це клінічно обґрунтовано, дозу можна підвищити до 800 мг на добу. Дозу слід коригувати в рамках діапазону ефективних доз – від 400 мг до 800 мг на добу – залежно від клінічної відповіді і переносимості. Для підтримуючої терапії при шизофренії немає необхідності у коригуванні дози.

Для лікування депресивних епізодів при біполярному розладі препарат Кветирон XR слід застосовувати перед сном один раз на добу. Загальна добова доза для перших чотирьох днів лікування становить 50 мг (в 1-й день), 100 мг (на 2-й день), 200 мг (на 3-й день) і 300 мг (на 4-й день). Рекомендована добова доза – 300 мг. Не спостерігалось додаткової переваги в групі застосування 600 мг порівняно з групою 300 мг. Доза 600 мг може бути ефективною для окремих пацієнтів. Дози вище 300 мг повинен призначати лікар з досвідом лікування біполярного розладу. Для окремих пацієнтів у разі виникнення проблем, пов'язаних з непереносимістю препарату, можна розглянути питання про зниження дози до мінімальної – 200 мг.

Для попередження наступного епізоду захворювання при біполярному розладі. Для попередження наступних маніакальних, змішаних або депресивних епізодів при біполярному розладі пацієнти, у яких була відповідь на застосування Кветирону XR при невідкладному лікуванні біполярного розладу, повинні продовжувати прийом препарату Кветирон XR у тій самій призначеній дозі увечері. Дозу Кветирону XR можна коригувати в межах діапазону доз від 300 мг до 800 мг/добу, залежно від клінічної відповіді і переносимості кожного окремого пацієнта. Важливо, щоб для підтримуючої терапії застосовувались найнижчі ефективні дози.

Для супутнього лікування депресивних епізодів при депресивних розладах Кветирон XR слід приймати перед сном. Добова доза на початку терапії становить 50 мг у 1-й і на 2-й день та 150 мг – на 3-й і 4-й день. При супутній терапії (з амітриптиліном, бупропіоном,

циталопрамом, дулоксетином, есциталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертраліном та венлафаксином) антидепресивний ефект спостерігався при дозах 150 та 300 мг/добу та при дозі 50 мг/добу. При більш високих дозах існує підвищений ризик небажаних явищ. Тому лікарю слід переконатись, що для лікування застосовується найнижча ефективна доза, починаючи з 50 мг/добу. Потреба у збільшенні дози зі 150 до 300 мг/добу повинна ґрунтуватись на оцінці стану окремого пацієнта.

Переведення з препарату Кветирон, таблетки з негайним вивільненням діючої речовини. Для зручнішого дозування пацієнтів, яких лікують окремими дозами препарату Кветирон (таблетки з негайним вивільненням діючої речовини), можна перевести на Кветирон XR в еквівалентній загальній добовій дозі, яку приймають один раз на добу. Для забезпечення підтримання клінічної відповіді може бути необхідним період титрування дози.

Пацієнти літнього віку.

Як і інші антипсихотики, Кветирон XR слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування та підбору дози. Може бути потрібним більш повільне титрування дози препарату Кветирон XR, а добова терапевтична доза може бути нижчою, ніж та, що застосовується молодшим пацієнтам. Середній плазмовий кліренс кветіапіну був знижений на 30-50 % у хворих літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. Лікування пацієнтів літнього віку слід починати з дози 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати поступово на 50 мг/добу до досягнення ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості лікування у кожного окремого пацієнта. Пацієнтам літнього віку з депресивними епізодами при депресивних розладах прийом слід розпочинати з 50 мг/добу в 1-3-й день, збільшуючи дозу до 100 мг/добу на 4-й день і 150 мг/добу на 8-й день. Потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу, починаючи з 50 мг/добу. Якщо, виходячи з оцінки конкретного пацієнта, необхідне збільшення дози до 300 мг/добу, цього не слід робити раніше ніж через 22 дні лікування.

Порушення функції нирок. Немає необхідності у коригуванні дози для пацієнтів з порушенням функції нирок.

Порушення функції печінки. Кветіапін активно метаболізується у печінці. Тому препарат Кветирон XR слід застосовувати з обережністю пацієнтам з відомими порушеннями функції печінки, особливо протягом початкового періоду підбору дози. Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки слід починати з дози 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати з кроком 50 мг/добу до досягнення ефективної дози, залежно від клінічної відповіді та переносимості кожного окремого пацієнта.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Кветирон XR для лікування дітей не досліджувалися.

Передозування.

Повідомлялося про виживання при гострому передозуванні до 30 г кветіапіну. Більшість пацієнтів з передозуванням не повідомляли про побічні явища, або вони повністю одужували від таких явищ. Повідомлялося про смерть у ході клінічного дослідження після передозування 13,6 г кветіапіну. Повідомлення про передозування кветіапіну, що призводили до смерті або коми, або подовження інтервалу QT, були дуже рідкісними.

У пацієнтів з наявним тяжким серцево-судинним захворюванням існує підвищений ризик ефектів передозування (див. розділ “Особливості застосування”).

Загалом, ознаки та симптоми, про які повідомлялося, були наслідком підсилення відомих фармакологічних ефектів препарату, таких як сонливість та седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія.

Специфічного антидоту до кветіапіну немає. У разі тяжких ознак слід розглянути необхідність застосування різноспрямованих заходів та інтенсивної терапії, включаючи відновлення та підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легень, моніторинг та підтримку діяльності серцево-судинної системи. Оскільки профілактика абсорбції при передозуванні не вивчалася, слід враховувати необхідність промивання шлунка (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), а також застосування активованого вугілля разом з проносним засобом. Ретельний медичний контроль та моніторинг повинні тривати до повного одужання пацієнта.

Побічні реакції.

При прийомі кветіапіну найчастіше повідомлялось про такі небажані реакції: сонливість, запаморочення, сухість у роті, астения легкого ступеня, запор, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія.

Як і стосовно інших антипсихотичних засобів, застосування кветіапіну супроводжувалося збільшенням маси тіла, синкопе, злоякісним нейролептичним синдромом, лейкопенією і периферичними набряками.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія¹, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія¹, анемія, агранулоцитоз.

Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактична реакція⁶.

Порушення з боку ендокринної системи: гіперпролактинемія¹⁶, гіпотиреоїдизм²², неадекватність секреції антидіуретичного гормону.

Порушення метаболізму та трофіки: посилення апетиту, гіпонатріємія²⁰, цукровий діабет^{1, 5, 6}, метаболічний синдром.

Порушення з боку психіки: незвичайні сні та нічні кошмари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка²¹, сомнамбулізм та пов'язані з цим реакції, такі як розмови уві сні, розлади харчової поведінки у сні.

Порушення з боку нервової системи: запаморочення¹⁷, сонливість^{2, 17}, головний біль, синкопальний стан^{4, 17}, екстрапірамідні симптоми^{1, 22}, дизартрія, судоми^{1, 17}, епілепсія¹, синдром неспокійних ніг, пізня дискінезія^{1, 6}.

Порушення з боку серцево-судинної системи: тахікардія⁴, ортостатична гіпотензія^{4, 17}, венозна тромбоемболія¹, відчуття серцебиття.

Порушення з боку органів зору: нечіткість зору.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: риніт, диспное.

Порушення з боку травної системи: сухість у роті, запор, диспепсія, дисфагія⁸, блювання, панкреатит, кишкова непрохідність/заворот кишок.

Порушення з боку гепатобіліарної системи: жовтяниця⁶, гепатит⁶.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини: ангіоневротичний набряк⁶, синдром Стівенса-Джонсона⁶, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: рабдоміоліз.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: сексуальна дисфункція, пріапізм, галакторея, набряки молочних залоз, менструальні розлади.

Синдром відміни у новонароджених.

Загальні порушення та стани у місці введення: симптоми відміни (припинення застосування)^{1,10}, легка астения, периферичний набряк, дратівливість, злоякісний нейролептичний синдром¹, пірексія, гіпотермія.

Зміни лабораторних показників: підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові¹¹, підвищення рівня загального холестерину (переважно холестерину ЛПНЩ)¹², зменшення рівня ЛПВЩ холестерину¹⁸, збільшення маси тіла⁹, зниження рівня гемоглобіну²³, підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ)³, зниження числа нейтрофілів, підвищення глюкози крові до гіперглікемічних рівнів⁷, підвищення рівнів гамма-ГТ³,

зменшення кількості тромбоцитів¹⁴, подовження інтервалу QT^{1,13,19}, підвищення рівнів креатинфосфокінази у крові¹⁵.

(1) Див. розділ “Особливості застосування”.

(2) Сонливість може виникати, як правило, протягом перших двох тижнів лікування і зазвичай зникає при продовженні застосування кветіапіну.

(3) Асимптоматичні підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові (АЛТ, АСТ) або гамма-глутамілтрансферази спостерігались у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіну. Такі підвищення були, зазвичай, оборотними при продовженні лікування кветіапіном.

(4) Як і інші антипсихотичні препарати з блокуючою дією на альфа1-адренергічні рецептори, кветіапін часто може індукувати виникнення ортостатичної гіпотензії, що супроводжується запамороченням, тахікардією, у деяких пацієнтів – синкопе, особливо протягом періоду підбору початкової дози (див. розділ “Особливості застосування”).

(5) Дуже рідко повідомлялося про загострення наявного цукрового діабету.

(6) Визначення частоти небажаних реакцій базується лише на постмаркетингових даних застосування кветіапіну у лікарській формі зі швидким вивільненням.

(7) Рівень глюкози у крові натще > 126 мг/дл (> 7,0 ммоль/л) або рівень глюкози у крові не натще > 200 мг/дл (> 11,1 ммоль/л), як мінімум, в одному випадку.

(8) Зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалось тільки у ході клінічних досліджень біполярної депресії.

(9) Ґрунтується на > 7% збільшенні маси тіла порівняно з початковим. Виникає переважно протягом перших тижнів лікування.

(10) Симптоми відміни, які спостерігались найчастіше у ході короточасних плацебо-контрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми відміни: безсоння, нудоту, головний біль, діарею, блювання, запаморочення і дратівливість. Частота виникнення таких реакцій виражено зменшувалась через 1 тиждень після припинення лікування.

(11) Тригліцериди > 200 мг/дл (> 2,258 ммоль/л) (пацієнти віком > 18 років) або > 150 мг/дл (1,694 ммоль/л) (пацієнти віком < 18 років) принаймні під час одного обстеження.

(12) Холестерин > 240 мг/дл (> 6,2064 ммоль/л) (пацієнти віком > 18 років) або > 200 мг/дл (5,172 ммоль/л) (пацієнти віком < 18 років) принаймні під час одного обстеження. Підвищення рівня ЛПНЩ холестерину > 30 мг/дл (0,769 ммоль/л) спостерігалось дуже часто. Середня величина зміни серед пацієнтів, у яких відзначено підвищення, становила 41,7 мг/дл (> 1,07 ммоль/л).

(13) Див. текст нижче.

(14) Тромбоцити < 100 x 10⁹/л як мінімум в одному випадку.

(15) Виходячи з повідомлень клінічних досліджень про побічні реакції, підвищення рівнів креатинфосфокінази у крові не пов’язані зі злоякісним нейролептичним синдромом.

(16) Рівні пролактину (пацієнти у віці > 18 років): > 20 мкг/л (> 869,56 пкмоль/л) чоловіки; > 30 мкг/л (> 1304,34 пкмоль/л) жінки – в будь-який час.

(17) Може призводити до падіння.

(18) ЛПВЩ холестерин: < 40 мг/дл (1,025 ммоль/л) у чоловіків; < 50 мг/дл (1,282 ммоль/л) у жінок у будь-який час.

(19) Тривалість інтервалу QT від < 450 мсек до ≥ 450 мсек із збільшенням на ≥ 30 мсек.

(20) Зсув від > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л принаймні під час одного обстеження.

(21) Про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомлялось під час терапії кветіапіном пролонгованої дії або одразу після припинення лікування.

(22) Див. розділ “Фармакодинамічні властивості”.

(23) Зниження рівня гемоглобіну до ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у чоловіків, ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у жінок принаймні під час одного обстеження спостерігалось у 11% пацієнтів, які приймали кветіапін в усіх дослідженнях, включаючи відкриті продовження досліджень. Для цих пацієнтів середнє максимальне зменшення рівня гемоглобіну у будь-який час становило 1,5 г/дл.

При застосуванні нейролептиків дуже рідко повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT, вентрикулярної аритмії, раптової смерті, зупинки серця та поліморфної шлуночкової тахікардії, і такі ефекти вважаються класоспецифічними.

При лікуванні шизофренії загальна частота виникнення екстрапірамідних побічних явищ становила 7,5 % для кветіапіну пролонгованої дії, 7,7 % для кветіапіну зі швидким вивільненням та 4,7 % для плацебо без доказів залежності від дози. Частота виникнення окремих екстрапірамідних побічних явищ (таких як акатизія, екстрапірамідні порушення,

тремор, дискінезія, дистонія, збудженість та ригідність м'язів) була зазвичай низькою та не перевищувала 3 % у будь-якій із груп лікування.

Лікування кветіапіном асоціювалося з незначним дозозалежним зниженням рівнів тиреоїдного гормону, особливо загального T₄ та вільного T₄. Зниження загального та вільного T₄ було максимальним протягом перших двох-чотирьох тижнів лікування кветіапіном без подальшого зниження при довготривалому лікуванні. Майже в усіх випадках припинення лікування кветіапіном асоціювалося з відновленням рівнів загального та вільного T₄ незалежно від тривалості лікування. Менші зниження рівнів загального T₃ та оборотного T₃ спостерігалися лише при вищих дозах. Рівні тироксиназв'язуючого глобуліну (TBG) залишалися незміненими, та загалом відповідні підвищення тиреотропного гормону (TSH) не спостерігалися. Це вказує на те, що кветіапін не спричиняє клінічно значимого гіпотиреозу.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 6 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.