

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Кветиксол

(Quetixol)

Склад:

діюча речовина:кветіапін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг, 100 мг або 200 мг кветіапіну фумарату еквівалентно кветіапіну;

допоміжні речовини:целюлоза мікрокристалічна; повідон K29-32; кальцію гідрофосфат дигідрат; натрію крохмальгліколят (тип А); лактоза моногідрат; магнію стеарат;

для 25 мг: оболонка Opadry II Pink 33G34594 (гіпромелоза 6сР; титану діоксид (Е 171); лактоза моногідрат; макрогол 3350; триацетин; заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172));

для 100 мг: оболонка Opadry II Yellow 33G32578(гіпромелоза 6сР; титану діоксид (Е 171); лактоза моногідрат; макрогол 3350; триацетин; заліза оксид жовтий (Е 172));

для 200 мг: оболонка Opadry II White 33G28435 (гіпромелоза 6сР; титану діоксид (Е 171); лактоза моногідрат; макрогол 3350; триацетин).

Лікарська формаТаблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг: світло-оранжевого кольору, круглі, двоопуклі, з написом Q з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг: жовтого кольору, круглі, двоопуклі, з написом Q з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг: білого кольору, овальні, двоопуклі, з написом Q з одного боку.

Фармакотерапевтична група

Антипсихотичні засоби.

Код АТС N05A H04.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Кветиксол – атиповий антипсихотичний препарат, що взаємодіє з різними типами нейротрансмітерних рецепторів. Кветіапін має вищу спорідненість з рецепторами серотоніну (5-HT₂), ніж з рецепторами допаміну (D₁ і D₂) у головному мозку, має високу спорідненість з гістаміновими та альфа₁-адренорецепторами, але меншу спорідненість з альфа₂-адренорецепторами. Вплив кветіапіну на рецептори 5-HT₂ і D₂ триває до 12 годин, що підтверджується даними позитронно-емісійної томографії. Кветіапін не має спорідненості з М-холінорецепторами та бензодіазепіновими рецепторами. Кветиксол проявляє антипсихотичну активність.

При вивченні екстрапірамідних симптомів у ході експерименту було встановлено, що кветіапін спричиняє лише слабку катаlepsію при введенні дози, яка ефективно блокує допамінові D₂-

рецептори. Кветіапін обумовлює селективне зниження активності мезолімбічних A10 допамінергічних нейронів порівняно з A9 нігростріальними моторними нейронами. Частота розвитку екстрапірамідних симптомів при застосуванні кветіапіну в дозі 75–750 мг/добу не відрізняється від такої при застосуванні плацебо або антихолінергічних препаратів.

Кветіапін не зумовлює підвищення рівня пролактину в сироватці крові.

Фармакокінетика

При пероральному застосуванні кветіапін добре всмоктується та активно метаболізується. Прийом їжі не має значного впливу на біодоступність кветіапіну. Приблизно 83 % кветіапіну зв'язується з білками плазми. Пікова молярна концентрація у рівноважному стані активного метаболіту N-дезалкіл кветіапіну становить 35 % такої, що спостерігається для кветіапіну. Періоди напіввиведення кветіапіну та N-дезалкілкетіапіну становлять приблизно 7 та 12 годин відповідно.

Кветіапін є ефективним при застосуванні двічі на добу. Дослідження із застосуванням позитронно-емісійної томографії щодо збереження завантаженості рецепторів 5HT2 та D2 впродовж 12 годин після прийому дози кветіапіну також це підтверджують.

Фармакокінетика кветіапіну та N-дезалкілкетіапіну є лінійною у межах рекомендованих доз. Кінетика кветіапіну не відрізняється у чоловіків та жінок.

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

Середній плазмовий кліренс кветіапіну був зниженим приблизно на 25 % у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73м²) та у пацієнтів з печінковою недостатністю (стабільний алкогольний цироз), проте індивідуальні величини кліренсу знаходяться в межах, характерних для здорових людей. З сечею виводиться менше 5 % середньої молярної фракції дози вільного кветіапіну та активного плазмового метаболіту N-дезалкілкетіапіну.

Кветіапін активно метаболізується в печінці. Використання радіоактивно міченого кветіапіну виявило, що менше ніж 5 % кветіапіну не метаболізується та виводиться в незміненому стані із сечею або фекаліями. Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться з сечею та 21 % - з фекаліями.

Дослідження *in vitro* встановили, що CYP3A4 є основним ферментом, відповідальним за метаболізм кветіапіну, опосередкований цитохромом P450. N-дезалкілкетіапін в основному утворюється та виводиться за допомогою CYP 3A4.

Одночасне застосування з кетоконазолом призводить до підвищення C_{max} та AUC кветіапіну на 235 % та 522 % відповідно, з належним зниженням середнього кліренсу на 84 % при пероральному прийомі. Середній період напіввиведення кветіапіну збільшився з 2,6 до 6,8 години, проте середнє значення максимального періоду напіввиведення (t_{max}) залишилося незмінним.

Кветіапін та декілька його метаболітів (включаючи N-дезалкілкетіапін) 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 майже в 5-50 разів перевищують ті, що спостерігаються при застосуванні доз 300-800 мг/добу у людини. З огляду на отримані *in vitro* результати, не слід очікувати, що одночасне призначення кветіапіну з іншими препаратами призведе до клінічно значимого пригнічення метаболізму іншого препарату, метаболізм якого залежить від цитохрому P450.

Клінічні характеристики

Показання.

Лікування шизофренії. Лікування маніакальних епізодів, що пов'язані з біполярним розладом.

Протипоказання.

-Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

-Одночасний прийом інгібіторів цитохрому Р450, таких як інгібітори ВІЛ-протеаз, азоловмісних протигрибкових препаратів, еритроміцину, кларитроміцину та нефазодону.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Фармакокінетика літію не змінювалась при його одночасному застосуванні з Сероквелем.

Фармакокінетика вальпроєвої кислоти та кветіапіну не змінювалась до клінічно значимого ступеня при їх одночасному застосуванні у формі вальпроату семінатрію (також відомого як дивалпроєкс натрій (USAN) та Кветиксолу (кветіапіну фумарату). Вальпроат семінатрій є стабільною комплексною сполукою, що складається з натрію вальпроату та вальпроєвої кислоти у молярному співвідношенні 1:1.

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінювалась після його одночасного застосування з нейролептиками рисперидоном або галоперидолом. Проте одночасне застосування Кветиксолу та тіоридазину спричинювало збільшення кліренсу кветіапіну.

Кветіапін не індукував системи печінкових ферментів, що беруть участь у метаболізмі антипірину. Проте у ході 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 (яка вимірювалась за площею AUC) до рівня, що становив в середньому 13 % експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можливе зниження концентрації в плазмі, а отже, для кожного пацієнта залежно від клінічної відповіді слід розглядати необхідність збільшення дози Кветиксолу. Слід зауважити, що максимальна рекомендована доза Кветиксолу становить 750 мг/добу для лікування шизофренії та 800 мг/добу для лікування маніакальних епізодів, що асоціюються з біполярним розладом. Можливість тривалої терапії високими дозами слід розглядати лише після ретельного оцінювання співвідношення користь-ризик для кожного окремого пацієнта.

Супутнє застосування Кветиксолу з фенітоїном (ще одним індуктором мікосомального ферменту) спричинювало підвищення кліренсу кветіапіну. Пацієнтам, які одночасно приймають Кветиксол та фенітоїн або інші індуктори печінкового ферменту (наприклад барбітурати, рифампіцин та ін.), можуть бути потрібні підвищені дози Кветиксолу для підтримання контролю над психотичними симптомами. У разі відміни фенітоїну або карбамазепіну, або інших індукторів печінкового ферменту або при їх заміні неіндуктором (наприклад натрію вальпроатом) може бути потрібно знизити дозу Кветиксолу.

CYP3A4 є ключовим ферментом, що бере участь у метаболізмі кветіапіну, який опосередкований цитохромом Р450. Фармакокінетика кветіапіну не змінювалась після одночасного застосування з циметидином, відомим інгібітором ферменту Р450. Фармакокінетика кветіапіну незначно змінювалась після його одночасного застосування з антидепресантами іміпраміном (відомим інгібітором CYP2D6) або флуоксетином (відомим інгібітором CYP3A4 та CYP2D6). Проте слід бути обережними при одночасному застосуванні Кветиксолу з сильними інгібіторами CYP3A4 (такими як азоловмісні протигрибкові препарати, макролідні антибіотики та інгібітори протеази).

Особливості застосування.

Серцево-судинні захворювання

Кветиксол слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленими серцево-судинними та церебро-васкулярними захворюваннями або іншими станами, що можуть призвести до гіпотензії.

Кветиксол може спричинити ортостатичну гіпотензію, особливо на початку титрування дози, що у пацієнтів літнього віку спостерігається частіше, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Не виявлено взаємозв'язку застосування кветіапіну зі стійким збільшенням інтервалу QTc. Однак як і при застосуванні інших антипсихотичних лікарських засобів при призначенні кветіапіну одночасно з препаратами, що подовжують інтервал QTc, необхідно дотримуватися обережності, особливо це стосується пацієнтів літнього віку.

Судоми

Не було різниці між частотою виникнення судом у пацієнтів, що приймали кветіапін, та у тих, хто приймав плацебо. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами, рекомендується бути обережними при призначенні препарату пацієнтам із судомами в анамнезі.

Екстрапірамідні симптоми та тардитивна (пізня) дискінезія

Як і інші антипсихотичні препарати, Кветиксол може спричиняти тардитивну дискінезію та екстрапірамідні симптоми після довготривалого лікування. При появі ознак та симптомів тардитивної дискінезії слід розглянути питання про необхідність зниження дози або припинення застосування препарату.

Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром може бути пов'язаний з лікуванням антипсихотичними препаратами, включаючи кветіапін. Клінічні прояви включають гіпертермію, зміну психічного стану, ригідність м'язів, вегетативну нестабільність та підвищення рівня креатинфосфокінази. У такому разі слід припинити застосування препарату та розпочати відповідне лікування.

Тяжка нейтропенія

Повідомлялося про тяжку нейтропенію (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали впродовж кількох місяців після початку терапії кветіапіном. Очевидної дозозалежності немає. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії включають зниження числа лейкоцитів, що спостерігалось раніше, та наявність в анамнезі нейтропенії, спричиненої лікарськими засобами. Застосування кветіапіну пацієнтам з кількістю нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ слід припинити. Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо виявлення у них симптомів інфекції та стежити за кількістю нейтрофілів (доки вона не буде перевищувати $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Раптове припинення прийому препарату

Після раптового припинення лікування високими дозами антипсихотичних препаратів дуже рідко були описані гострі симптоми відміни, такі як нудота, блювання та безсоння. Повідомлялося про рецидиви психотичних симптомів та появу таких розладів, як мимовільні рухи (наприклад акатизія, дистонія та дискінезія). Тому рекомендується поступове припинення прийому препарату як мінімум від одного до двох тижнів.

Взаємодії

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

Одночасне застосування кветіапіну з індукторами печінкового ферменту, такими як карбамазепін, може суттєво знижувати системний вплив кветіапіну. Залежно від клінічної відповіді на лікування можуть бути потрібні вищі дози Кветиксолу при його застосуванні одночасно з індуктором печінкового ферменту.

При одночасному застосуванні препаратів, які є потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як азаловмісні протигрибкові препарати, макролідні антибіотики та інгібітори протеази), концентрація кветіапіну в плазмі може бути значно вищою, ніж та, що спостерігалася у пацієнтів під час клінічних досліджень. Тому слід застосовувати нижчі дози Кветиксолу. Особливу увагу слід приділяти літнім та ослабленим пацієнтам. Для всіх пацієнтів слід індивідуально оцінювати співвідношення ризик-користь.

Гіперглікемія

Під час лікування кветіапіном повідомлялося про випадки гіперглікемії або загострення цукрового діабету, що існував раніше. Пацієнтам, які страждають на діабет, або пацієнтам з факторами ризику розвитку цукрового діабету рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг.

Пацієнти літнього віку з психозом, пов'язаним з деменцією

Кветиксол не схвалений для лікування психозу, пов'язаного з деменцією.

У хворих на деменцію при застосуванні деяких атипичних антипсихотиків спостерігалось підвищення майже в 3 рази ризику виникнення небажаних цереброваскулярних явищ. Механізм такого підвищення ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений для інших антипсихотиків або для інших категорій пацієнтів. Кветіапін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю факторів ризику розвитку інсульту.

Вплив на печінку

У разі розвитку жовтяниці застосування Кветиксолу слід припинити.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Безпека та ефективність застосування кветіапіну для лікування вагітних не встановлені. Тому під час вагітності Кветиксол слід призначати лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Ступінь виділення кветіапіну в грудне молоко невідомий. Тому жінкам необхідно рекомендувати припинити годування груддю під час прийому препарату Кветиксол.

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

Пацієнтам не рекомендується керувати автотранспортом та працювати з небезпечними механізмами, оскільки Кветиксол може спричинити сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Кветиксол слід застосовувати дорослим 2 рази на добу незалежно від прийому їжі.

Дорослі

Для лікування шизофренії

Загальна добова доза протягом перших 4 днів терапії становить 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) та 300 мг (4-й день).

Починаючи з 4-го дня і надалі дозу слід титрувати до меж звичайної ефективної дози 300-450 мг на добу. Залежно від клінічної ефективності та індивідуальної переносимості лікування дозу можна коригувати в межах 150-750 мг на добу.

Для лікування маніакальних епізодів, що пов'язані з біполярним розладом

Для монотерапії або для доповнення терапії стабілізаторами настрою загальна добова доза протягом перших чотирьох днів терапії становить 100 мг (1-й день), 200 мг (2-й день), 300 мг (3-й день) та 400 мг (4-й день). Подальше підвищення дози до 800 мг на добу на 6-й день має відбуватися поетапно із збільшенням дози не більше ніж на 200 мг на добу.

Особи літнього віку

Як і інші антипсихотичні препарати, Кветиксол слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування. Лікування Кветиксолом пацієнтів літнього віку слід починати з дози 25 мг/добу. Дозу слід підвищувати щоденно на 25-50мг/добу до досягнення ефективної дози, яка, вірогідно, буде нижчою, ніж для пацієнтів молодшого віку.

Порушення функції печінки та нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки при пероральному прийомі кліренс кветіапіну зменшується приблизно на 25 %. Кветіапін значною мірою метаболізується у печінці, тому Кветиксол слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленою печінковою недостатністю.

Пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю лікування Кветиксолом слід починати з дози 25 мг на добу. Дозу слід підвищувати щоденно на 25-50 мг/добу до досягнення ефективної дози.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату для лікування дітей (віком до 18 років) не досліджувалися, тому препарат не застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.

Дані про передозування кветіапіну обмежені. Описано застосування кветіапіну в дозі, що перевищувала 20 г; летальних випадків зафіксовано не було, пацієнти одужували без наслідків. Після широкого впровадження препарату в медичну практику були дуже рідкісні повідомлення про передозування кветіапіну, результатом якого була смерть або кома, або подовження QT.

Пацієнти із захворюваннями серцево-судинної системи можуть бути у групі підвищеного ризику щодо наслідків передозування.

У цілому 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 тяжкої інтоксикації слід розглянути необхідність застосування різнонаправлених заходів та рекомендується процедури інтенсивної терапії, включаючи відновлення та підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легенів, моніторинг та підтримку діяльності серцево-судинної системи.

Ретельний медичний контроль та моніторинг повинні тривати до повного одужання пацієнта.

Побічні реакції.

З боку нервової систем и: запаморочення, сонливість (може виникнути у перші два тижні лікування і, як правило, зникає при тривалому застосуванні), головний біль, естрапірамідні симптоми, втрата свідомості, судоми, синдром неспокійних ніг, дизартрія, дискінезія.

З боку травної системи: сухість у роті, запор, диспепсія, дисфагія.

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

З боку органів зору:затуманення зору.

З боку серцево-судинної системи: порушення серцевого ритму, тахікардія, ортостатична гіпотензія (особливо на початку лікування).

З боку дихальної системи: риніт

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактична реакція.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: пріапізм.

З боку метаболізму: дуже рідко – загострення цукрового діабету.

З боку шкіри: синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк.

Загальні порушення: симптоми відміни (припинення прийому препарату), астения легкого ступеня, збільшення маси тіла (виникає переважно протягом перших тижнів лікування), периферичний набряк, злоякісний нейролептичний синдром.

Зміни лабораторних показників: підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), зниження числа нейтрофілів, підвищення глюкози крові до гіперглікемічних рівнів, підвищення рівнів гамма-ГТ, підвищення рівнів тригліцеридів сироватки крові не натще, підвищення загального холестерину, підвищення рівня креатинфосфокінази.

При лікуванні кветіапіном спостерігалось незначне дозозалежне зниження рівнів тиреоїдного гормону, особливо загального Т4 та вільного Т4. Зниження загального та вільного Т4 було максимальним протягом перших двох-чотирьох тижнів лікування кветіапіном без подальшого зниження при довготривалому лікуванні. Майже в усіх випадках припинення лікування призводило до відновлення рівнів загального та вільного Т4 незалежно від тривалості лікування. Менші зниження рівнів загального Т3 та оборотного Т3 спостерігалися лише при більш вищих дозах. Рівні тироксинв'язуючого глобуліну (ТЗГ) залишалися незмінними та загалом відповідні підвищення тиреотропного гормону (ТТГ) не спостерігалися.

Як і інші антипсихотичні препарати, Кветиксол може спричиняти подовження інтервалу QTc.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Актавіс Лтд./Actavis Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

BLB 016, Булебел Індастріал Естейт, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта/

BLB 016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN 3000, Malta.

Заявник.

ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка/UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania.

Місцезнаходження заявника.

Вул. Мейстру, 9, м. Вільнюс, LT-02189, Литовська Республіка / Meistru str. 9, Vilnius, LT-02189, Republic of Lithuania.