

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

КЕТИЛЕПТ® (KETILEPT®)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка містить 28,78 мг, 115,13 мг та 230,26 мг кветіапінуфумарату, що відповідає 25 мг, або 100 мг або 200 мг кветіапіну,

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, склад оболонки: Opadry II 33G28523 білий (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол, триацетин); Opadry II 33G24283 рожевий (для таблеток 200 мг) (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол, триацетин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Кветіапін. Код АТС N05A H04.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування шизофренії.
- Лікування маніакальних епізодів, пов'язаних із біполярним розладом.
-

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату;
- одночасний прийом інгібіторів цитохрому Р450 3А4, таких як інгібітор ІІІІ-протеаз, азолвмісних протигрибкових препаратів, еритроміцину, кларитроміцину та нефазодону.

Спосіб застосування та дози.

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

Дорослим.

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, пов'язаних із 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 зі збільшенням дози не більш, ніж на 200 мг на добу.

Пацієнти літнього віку.

Як і інші антипсихотичні препарати, Кетилепт® слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування.

Пацієнтам літнього віку рекомендується на початку лікування призначати препарат у дозі 25 мг на добу, яку слід щоденно збільшувати при повільному титруванні на 25-50 мг на добу до досягнення ефективної дози, яка зазвичай нижча, 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 його слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленою печінковою недостатністю.

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

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами кветіапіну є сонливість, запаморочення, сухість у роті, помірна астенія, запор, тахікардія, ортостатична гіпотензія і диспепсія.

Як і при терапії іншими антипсихотичними препаратами, під час прийому кветіапіну відзначалися втрата свідомості, злоякісний нейролептичний синдром, лейкопенія, нейтропенія і периферичні набряки.

З боку крові та лімфатичної системи:

лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості; анафілактична реакція.

З боку ендокринної системи: гіперпролактинемія.

З боку обміну речовин і харчування: збільшення маси тіла; підвищення сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ); гіперглікемія, цукровий діабет.

Психічні порушення: незвичайні сни та нічні кошмари.

З боку нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, втрата свідомості, екстрапірамідні симптоми у дорослих, дизартрія, судоми, синдром неспокійних ніг, епілептичні напади, пізня дискінезія.

З боку органів зору: затуманення зору.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, порушення серцевого ритму.

З боку судинної системи: ортостатична гіпотензія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, запор, диспепсія, дисфагія

З боку гепато-біліарної системи: жовтяниця, гепатит.

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

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

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: рабдоміоліз.

Загальні порушення і стан тканин у місці введення: симптоми відміни (припинення прийому препарату), дратівливість, астенія легкого ступеня, збільшення маси тіла, периферичні набряки, злоякісний нейролептичний синдром.

Зміни лабораторних показників: підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові, підвищення рівня холестерину (переважно ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)), зменшення рівня ЛПВЩ холестерину, збільшення маси тіла, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), зниження кількості нейтрофілів, підвищення глюкози крові до гіперглікемічних рівнів; підвищення рівня гамма-ГТ, підвищення рівнів тригліцеридів сироватки крові не натщесерце, підвищення загального холестерину, зменшення кількості тромбоцитів, підвищення в крові рівня креатинфосфокінази, зниження рівня гемоглобіну, венозна тромбоемболія.

Як і інші антипсихотичні засоби, кветіапін може спричинити подовження інтервалу QT, гіпонатріємію, нейтропенію, суїцидальні думки та суїцидальну поведінку, синкопальний стан.

Постмаркетинговий досвід застосування.

Існують повідомлення про жовтяницю.

Передозування.

Дані про передозування Кетилептом® в клінічних дослідженнях обмежені. Описані випадки застосування Кетилепту® в дозі, що перевищувала 30 г; летальних випадків зафіксовано не було, пацієнти одужували без наслідків. Після широкого впровадження препарату у медичну практику були дуже рідко повідомлення про передозування Кетилептом®, результатом якого були летальний випадок або кома, або подовження QT.

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

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

Специфічного антитоду до кветіапіну немає. У випадках тяжкої інтоксикації слід розглянути необхідність застосування різнонаправлених заходів та рекомендуються 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека та ефективність застосування кветіапіну вагітними жінками не встановлена.

Кетилепт® не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли це виправдано ретельним аналізом переваги користі над можливим ризиком.

Ступінь проникнення кветіапіну у грудне молоко невідомий, тому жінкам необхідно рекомендувати припинити годування груддю під час прийому препарату Кетилепт®.

У новонароджених, матері яких приймали кветіапіну період вагітності, спостерігалися симптоми відміни препарату.

Діти.

Не рекомендується для застосування дітям і підліткам через відсутність даних, що свідчили б про користь його застосування цій віковій групі. Окрім відомого профілю безпеки, визначеного для дорослих, частота деяких небажаних явищ є вищою у дітей і підлітків віком від 10 років, ніж у дорослих (підвищений апетит, зростання рівня пролактину в сироватці та екстрапірамідні симптоми), а також виявлено одне явище, що раніше не спостерігалось у дорослих пацієнтів (підвищення артеріального тиску). Крім цього, у дітей і підлітків спостерігалися зміни показників функції щитовидної залози. Слід також зазначити, що відстрочений вплив лікування кветіапіну на ріст та статеве дозрівання не вивчався протягом періоду понад 26 тижнів. Довготривалий вплив на когнітивний та поведінковий розвиток невідомий.

У дитячому та підлітковому віці лікування кветіапіном супроводжувалося підвищеною частотою екстрапірамідних симптомів (ЕПС) у пацієнтів, яких лікували з приводу шизофренії та біполярної манії.

Особливості застосування.

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

Серцево-судинні захворювання

Кетилепт® слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленими серцево-судинними та цереброваскулярними захворюваннями або іншими станами, що можуть призвести до гіпотензії.

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

У клінічних дослідженнях не виявлено взаємозв'язку застосування кветіапіну зі стійким збільшенням інтервалу QT, проте при передозуванні спостерігалось подовження інтервалу QT. Як і у випадку з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам із 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.

Судоми

У контрольованих клінічних дослідженнях не було різниці між частотою виникнення судом у пацієнтів, які приймали кветіапіну або плацебо. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами, рекомендується бути обережними при призначенні препарату пацієнтам із судомами в анамнезі.

Венозна тромбоемболія.

Випадки венозної тромбоемболії були зареєстровані при застосуванні антипсихотичних препаратів. У пацієнтів, які застосовували для лікування антипсихотичні препарати, часто спостерігався розвиток венозної тромбоемболії тому всі можливі фактори розвитку венозної тромбоемболії повинні бути визначені до і під час лікування Кетилептом®, а також прийняті всі профілактичні заходи.

Дисфагія

Дисфагія та аспірація були зареєстровані при застосуванні кветіапіну. Однак причинно-наслідкового зв'язку у виникненні аспіраційної пневмонії не було виявлено, Кетилепт® слід з обережністю призначати хворим, у яких є ризик виникнення аспіраційної пневмонії.

Екстрапірамідні симптоми та тардитивна (пізня) дискінезія

Як і інші антипсихотичні препарати, Кетилепт® 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 Кетилепту®.

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

Злоякісний нейролептичний синдром

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

Тяжка нейтропенія

У клінічних дослідженнях Кетилепту® нечасто повідомлялося про тяжку нейтропенію (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали впродовж кількох місяців після початку терапії Кетилептом®. Очевидної дозозалежності немає. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії включають зниження кількості 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 ознак та симптомів інфекції та стежити за кількістю нейтрофілів (поки 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.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічні погіршення.

Депресія, пов'язана з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, самопошкодження та суїциду (події, пов'язані з суїцидом). Даний ризик зберігається до моменту настання вираженої ремісії. Зважаючи на те, що до покращення стану пацієнта з початку лікування може пройти кілька тижнів, пацієнти повинні знаходитись під пильним наглядом до покращення стану пацієнта. За даними загальноприйнятого клінічного досвіду, ризик суїциду може підвищитися на ранніх стадіях наступу ремісії.

У клінічних дослідженнях пацієнтів з депресією при біполярному розладі ризик розвитку подій, пов'язаних із суїцидом, склав 3 % для кветіапіну та 0 % для плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Сонливість.

Під час терапії препаратом може відзначатися сонливість і пов'язані з нею симптоми, наприклад, седація. У клінічних дослідженнях з участю пацієнтів з депресією у складі біполярного розладу, сонливість, як правило, розвивалась протягом трьох перших днів терапії. Прояв цього побічного ефекту був незначний або помірний. Під час розвитку вираженої сонливості у пацієнтів з депресією у складі біполярного розладу можуть частіше знадобитися візити до лікаря протягом двох тижнів з моменту виникнення сонливості або до зменшення прояву симптому. У деяких випадках може знадобитися відміна терапії препаратом.

Взаємодії.

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

Одночасне застосування Кетилепту® з індукторами печінкового ферменту, такими як жарбамазепін та фенітоїн сприяє зниженню кветіапіну у плазмі крові та може суттєво знижувати системний вплив кветіапіну. Залежно від клінічної відповіді на лікування можуть бути потрібними вищі дози Кетилепту® при його застосуванні одночасно з індуктором печінкового ферменту.

При одночасному застосуванні препаратів, які є потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, азольні протигрибкові засоби, макролідні антибіотики та інгібітори протеази), концентрації кветіапіну у плазмі можуть бути значно вищими, ніж ті, що спостерігалися у пацієнтів у клінічних дослідженнях. У наслідок цього слід застосовувати нижчі дози Кетилепту®. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам літнього віку та ослабленим пацієнтам. Для всіх пацієнтів слід індивідуально оцінювати співвідношення ризик-користь.

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 сприятливим 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 лікемічного 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.

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

Кетилепт® не показаний для застосування особам літнього віку при психозі, пов'язаного з деменцією. У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у хворих на деменцію при застосуванні деяких атипичних антипсихотиків спостерігалось підвищення майже в 3 рази ризику виникнення небажаних церебро-васкулярних 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.

За даними метааналізу атипичних антипсихотиків відомо, що пацієнти літнього віку, які страждають на психоз, пов'язаний з деменцією, становлять групу підвищеного ризику виникнення летальних наслідків. Однак причинного зв'язку між лікуванням кветіапіном та летальністю встановлено не було.

Вплив на печінку

У випадку розвитку жовтяниці застосування Кетилепту® слід припинити.

Лактоза.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактозидактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Додаткова інформація.

Дослідження кветіапіну у комбінації з дивалпроексом або літієм при лікуванні маніакальних епізодів помірного або тяжкого ступеня є обмежені, але у комбінованій терапії переноситься добре. Дослідження показали адитивний ефект на 3-й тиждень.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на Кетилепт®.

Слід з особливою обережністю призначати Кетилепт® у поєднанні з іншими препаратами, що діють на центральну нервову систему.

Сумісне застосування Кетилепту® з фенітоїном призводить до підвищення кліренсу кветіапіну з плазми при пероральному застосуванні, оскільки фенітоїн індукує ізофермент 3A4 цитохрому P450. Внаслідок поєднання кветіапіну (по 250 мг 3 рази на добу) і фенітоїну (по 100 мг 2 рази на добу) у 5 разів підвищувався середній кліренс кветіапіну після перорального застосування. Для корекції симптомів шизофренії у пацієнтів, які отримують одночасно кветіапін і фенітоїн, можуть знадобитися підвищені дози Кетилепту® або інших індукторів печінкових ферментів (наприклад, жарбамазепіну, барбітуратів, рифампіцину або глюкокортикоїдів). У цих випадках слід бути обережними при відміні фенітоїну/або переході на вальпроат, який не має фермент-індукуючих властивостей.

При сумісному застосуванні з жарбамазепіном значно підвищувався кліренс кветіапіну.

Унаслідок такої взаємодії концентрація Кетилепту® у плазмі крові може знижуватися і виникне необхідність у застосуванні вищих доз препарату.

Слід відзначити, що для лікування шизофренії максимальна рекомендована добова доза Кетилепту® становить 750 мг. Тривале застосування вищих доз можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі і ризику для конкретного пацієнта.

Сумісне застосування з кетоконазолом (по 200 мг на добу протягом 4 днів), сильним інгібітором ферменту цитохрому P450 3A, після перорального прийому знижувало кліренс кветіапіну на 84 %, внаслідок чого концентрація кветіапіну у плазмі крові підвищувалася в середньому на 235 %. Тому необхідно бути обережними при сумісному застосуванні Кетилепту® і кетоконазолу та інших інгібіторів цитохрому P450, азолових протигрибкових препаратів і макролідних антибіотиків (наприклад, ітраконазолу, флуконазолу та еритроміцину); необхідне відповідне зниження доз кветіапіну.

Щоденне регулярне застосування циметидину (по 400 мг 3 рази на добу протягом 4 днів), що є неспецифічним інгібітором ферментів, призводило до 20 % зниження середнього кліренсу кветіапіну (по 150 мг 3 рази на добу) із плазми після перорального прийому. При одночасному застосуванні Кетилепту® з циметидином немає необхідності змінювати дозу препарату.

Тіоридазин (по 200 мг 2 рази на добу) на 65 % підвищував кліренс кветіапіну (по 300 мг 2 рази на добу) із плазми після перорального прийому.

Сумісне застосування кветіапіну (по 300 мг 2 рази на добу) з антипсихотичними засобами, такими як галоперидол (по 7,5 мг 2 рази на добу) або рисперидон (по 3 мг 2 рази на добу) не змінювало рівноважних фармакокінетичних параметрів кветіапіну.

Сумісне застосування кветіапіну (по 300 мг 2 рази на добу) з антидепресантом та інгібітором CYP3A4 і CYP2D6 флуоксетином (по 60 мг 1 раз на добу) або інгібітором CYP2D6 міпраміном (по 75 мг 2 рази на добу) не змінювало рівноважних фармакокінетичних параметрів кветіапіну.

Вплив Кетилепту® на інші лікарські засоби.

Багаторазовий щоденний прийом кветіапіну (до 750 мг на добу у три прийоми) не спричиняв клінічно значущих змін кліренсу антипірину або його метаболітів. Це свідчить про те, що кветіапін не виявляє істотної пригнічувальної дії на печінкові ферменти, які беруть участь у метаболізмі антипірину, опосередкованому цитохромом P450.

Сумісне застосування кветіапіну (по 250 мг 3 рази на добу) з літієм не впливало на будь-які фармакокінетичні параметри літію у рівноважному стані.

Середній кліренс лоразепаму після прийому внутрішньо (однократної дози 2 мг) знижувався на 20% під час прийому кветіапіну (по 250 мг 3 рази на добу).

Куріння не впливає на кліренс кветіапіну з плазми крові.

Клінічні дослідження показали, що кветіапін потенціює ефекти алкоголю у хворих з психозами. Тому слід утримуватись від прийому алкоголю під час курсу лікування Кетилептом®.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кветіапін є атипичним антипсихотичним препаратом, який чинить антагоністичну дію відносно рецепторів нейротрансмітерів головного мозку.

Кветіапін має спорідненість із серотоніновими (5HT_{1A} і 5HT₂), дофаміновими (D₁ і D₂), гістаміновими (H₁) та адренергічними (α_1 і α_2) рецепторами; він має більшу спорідненість до 5HT₂-рецепторів, ніж до D₁ і D₂ рецепторів.

Кветіапін має також високу спорідненість згістамінергічними(H₁) та α_1 -адренергічними рецепторами, нижчу спорідненість з α_2 -рецепторами, але не має помітної спорідненості з мускариновими холінергічними або бензодіазепіновими рецепторами.

Механізм діїкветіапіну, як і іншихантипсихотичних засобів, невідомий.

Сонливість при діїкветіапінуможна пояснити його високою спорідненістю з гістаміновими (H₁) рецепторами.

Аналогічно, ортостатичну гіпотензіюпід час прийому кветіапінуможна пояснити його високою спорідненістю з α_1 -адренергічними рецепторами.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньокветіапін швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові відзначається через 1,5 години. Прийом їжі впливає на біодоступність кветіапіну.

Кветіапін широко розподіляється в організмі; його уявний об'єм розподілу становить 10 ± 4 л/кг. У терапевтичних концентраціях 83 % препарату зв'язується з білками плазми крові.

Клінічні дослідження показали, щокветіапін ефективний при застосуванні його два рази на добу.

Незважаючи на те, що час напіввиведення кветіапінустановить майже 7 годин, дані позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) показують, що зайнятість 5HT₁ D₂-рецепторів підтримується до 12 годин після одноразового прийому кветіапіну.

Кветіапін значною мірою метаболізуєтьсяу печінці; основними шляхами йогобіотрансформаціїє сульфоокислення і окислення.

In vitro показано, що основним ферментом метаболізму кветіапіну, опосередкованого цитохромом P450, є CYP3A4. Основні метаболіти, що утворюються в організмі, не мають істотної фармакологічної активності.

Після прийому внутрішньо разової дози¹⁴C-міченого кветіапінуменше 5 % прийнятої кількості виводиться у незмінному стані; це свідчить про глибокий метаболізмкветіапіну. Приблизно 73 % радіоактивності виводиться із сечею і 21 % з калом.

Фармакокінетикакветіапінулінійна у терапевтичному діапазоні доз і істотно не залежить від статі або раси. Середній кліренскветіапінув осіб літнього віку приблизно на 30-50 % нижчий, ніж у дорослих пацієнтів віком до 65 років.

При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв на 1,73 м²) і печінковій недостатності (алкогольний цироз) середній кліренскветіапінуз плазми крові знижений приблизно на 25 %.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 25 мг: білого або майже білого кольору, круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням стилізованої літери «E» на одному боці і числа «201» - зіншого боку таблетки, без або майже без запаху;

таблетки 100 мг: білого або майже білого кольору, круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням стилізованої літери «E» та числа «202» на одному боці таблетки, без або майже без запаху;

таблетки 200 мг: темно-рожевого кольору, круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, із гравіюванням стилізованої літери «E» і числа «204»з одного боку таблетки, без або майже без запаху.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 або 60 таблеток у флаконі у картонній пачці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина/EgisPharmaceuticalPLS, Hungary

Місцезнаходження.

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина/
1165 Budapest, Bokenyfoldi ut. 118-120, Hungary.