Кетилепт



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Кветиапин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой буквы "E" и числа "202" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
кветиапина фумарат	115.13 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия карбоксикрахмал (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин (триацетилглицерол).

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой буквы "E" и числа "203" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
кветиапина фумарат	172.7 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия карбоксикрахмал (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин (триацетилглицерол), краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой буквы "E" и числа "204" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
кветиапина фумарат	230.26 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	200 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия карбоксикрахмал (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин (триацетилглицерол), краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой буквы "E" и числа "205" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
кветиапина фумарат	345.4 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	300 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия карбоксикрахмал (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин (триацетилглицерол).

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антипсихотический препарат (нейролептик). Проявляет более высокое сродство к серотониновым 5-HT_2-рецепторам, чем к допаминовым D_1- и D_2-рецепторам головного мозга. Также обладает более высоким сродством к гистаминовым и α_1-адренорецепторам и меньшим по отношению к α_2-адренорецепторам. Не обнаружено заметного сродства кветиапина к м-холино- и бензодиазепиновым рецепторам.

В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

Результаты изучения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозе, эффективно блокирующей допаминовые D_2-рецепторы.

Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических А10 допаминергических нейронов в сравнении с А9 нигростриарными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

В ходе клинических исследований (в дозе 75-750 мг/сут) не выявлено различий между применением кветиапина и плацебо по частоте возникновения случаев ЭПС и по сопутствующему использованию антихолинергических препаратов.

Кветиапин не вызывает длительного повышения концентрации пролактина в плазме крови. В многочисленных исследованиях с фиксированной дозой не выявлено различий в уровне пролактина при использовании кветиапина или плацебо.

В клинических исследованиях кветиапин показал эффективность при лечении и позитивных, и негативных симптомов шизофрении.

Воздействие кветиапина на 5-HT_2- и D_2-рецепторы продолжается до 12 ч после приема препарата.

Фармакокинетика

Всасывание

При применении внутрь кветиапин хорошо всасывается из ЖКТ. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина.

Распределение

Связывание с белками плазмы - приблизительно 83%.

Метаболизм

Кветиапин активно метаболизируется в печени. Установлено, что CYP3A4 является ключевым ферментом CYP-опосредованного метаболизма кветиапина.

Основные метаболиты, находящиеся в плазме, не обладают выраженной фармакологической активностью. Кветиапин и некоторые его метаболиты обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, но только при концентрации, в 10-50 раз превышающей концентрации, наблюдаемые при обычной эффективной дозе 300-450 мг/сут.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет около 7 ч. Приблизительно 73% кветиапина выводится с мочой и 21% с калом. Менее 5% кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками или калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Средний плазменный клиренс кветиапина меньше приблизительно на 25% у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК<30 мл/мин/1.73 $м^2$) и у пациентов с поражением печени (стабилизированный алкогольный цирроз), но индивидуальные показатели клиренса находятся в пределах, соответствующих здоровым людям.

В исследовании фармакокинетики кветиапина в различной дозировке при назначении кветиапина до приема кетоконазола или одновременно с кетоконазолом, приводило к увеличению, в среднем, C_{max} и AUC кветиапина на 235% и 522%, соответственно, а также приводило к уменьшению клиренса кветиапина, в среднем, на 84%. $T_{1/2}$ кветиапина увеличивался, но среднее время достижения C_{max} не изменялось.

Основываясь на результатах in vitro, не следует ожидать, что одновременное назначение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию CYP-опосредованного метаболизма других лекарственных средств.

Средний клиренс кветиапина у пожилых пациентов на 30-50% меньше, чем у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Фармакокинетика кветиапина линейная, различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

Показания к применению:

— острые и хронические психозы, включая шизофрению;

— лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства;

— лечение депрессивных эпизодов от средней до выраженной степени тяжести в структуре биполярного расстройства.

Относится к болезням:

- Депрессия
- Шизофрения

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— детский возраст (эффективность и безопасность не установлены);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* применяют препарат у пациентов с печеночной недостаточностью, судорожными припадками в анамнезе, кардиоваскулярными и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии; у пациентов пожилого возраста.

Способ применения и дозы:

Кетилепт следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослым при *острых и хронических психозах, включая шизофрению* препарат назначают 2 раза/сут. Суммарная суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) и 300 мг (4-й день). Начиная с 4-го дня, обычная эффективная суточная доза препарата Кетилепт составляет от 300 мг до 450 мг.

В зависимости от клинического эффекта и переносимости у каждого пациента, дозу можно подбирать (варьировать) в пределах от 150 мг до 750 мг/сут. Максимальная рекомендуемая суточная доза 750 мг.

Для *лечения острых маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства* препарат назначают 2 раза/сут. Суммарная суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 100 мг (1-й день), 200 мг (2-й день), 300 мг (3-й день) и 400 мг (4-й день). Дальнейший подбор дозы до 800 мг/сут к 6-му дню возможен с повышением не более чем по 200 мг/сут. В зависимости от клинической реакции и переносимости у каждого пациента, дозу можно уточнить в пределах от 200 мг до 800 мг/сут.

Обычная эффективная доза находится в пределах от 400 до 800 мг/сут.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 850 мг.

Для *лечения депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства* препарат назначают 1 раз/сут на ночь. Суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) и 300 мг (4-й день). Рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 600 мг.

Поддерживающая терапия

Для поддержания ремиссии целесообразно применять самую низкую дозу. Пациентов следует периодически исследовать с целью определения необходимости поддерживающей терапии.

Возобновление прерванного курса лечения у пациентов, ранее получавших кветиапин:

При возобновлении терапии менее чем через 1 неделю после отмены Кетилепта, прием препарата можно продолжать в дозе, адекватной для поддерживающей терапии. При возобновлении терапии у пациентов, которые не получали Кетилепт больше 1 недели, следует выполнять правила первоначального подбора дозы и установить эффективную дозу по клинической реакции пациента.

Рекомендуемая начальная доза у **пожилых пациентов** составляет 25 мг/сут, затем дозу следует увеличивать по 25-50 мг/сут до достижения эффективной дозы, которая обычно ниже, чем у молодых пациентов. Аналогично, более осторожный подбор дозы и сниженные дозы рекомендуются для ослабленных пациентов или предрасположенных к гипотензивным реакциям.

Пациентам с **почечной** и **печеночной недостаточностью** рекомендуется начать терапию с 25 мг/сут, затем ежедневно повышать дозу по 25-50 мг до достижения эффективной дозы, в зависимости от клинической реакции пациента и индивидуальной переносимости.

Побочное действие:

Самыми частыми побочными эффектами кветиапина являются сонливость, головокружение, сухость во рту, умеренная астения, запор, тахикардия, ортостатическая гипотензия и диспепсия. По суммарным данным клинических исследований количество пациентов, прекративших прием препарата из-за побочного действия, приблизительно одинаково в группах, получавших плацебо и кветиапин. Как и в случае применения других антипсихотических средств, во время приема кветиапина отмечены обмороки, злокачественный нейролептический синдром, лейкопения, нейтропения и периферические отеки.

Нежелательные явления, наблюдаемые при приеме кветиапина и классифицированные по системам организма, перечислены в следующем порядке: очень часто >1/10); часто (<1/10 и > 1/100); иногда (<1/100 и >1/1000); редко (<1/1000); очень редко (<1/10 000).

Со стороны системы кроветворения: часто **-** лейкопения; иногда - эозинофилия; очень редко - нейтропения.

Со стороны обмена веществ: часто - увеличение массы тела (преимущественно на первых неделях лечения), повышение сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ); иногда - повышение уровня ГГТ, общего холестерина, триглицеридов после приема пищи (бессимптомные повышения обычно проходили при продолжении введения кветиапина); очень редко - гипергликемия, сахарный диабет.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - головокружение, сонливость (особенно на протяжении первых двух недель курса лечения, обычно проходит при продолжении применения препарата); часто **-** головная боль, тревога, психомоторное возбуждение, тремор, обмороки; иногда - эпилептические припадки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - тахикардия, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: часто - ринит, фарингит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - сухость во рту, запор, диарея, диспепсия, боль в животе.

Со стороны репродуктивной системы: редко **-** приапизм.

Аллергические реакции: иногда - гиперчувствительность.

Прочие: часто - легкая астения, периферические отеки; боль в пояснице, боль в грудной клетке, субфебрилитет, миалгия, сухость кожи, снижение остроты зрения; редко - злокачественный нейролептический синдром.

Передозировка:

Данные о передозировке кветиапина ограничены.

Симптомы: сонливость, чрезмерная седация, тахикардия, снижение АД. Крайне редко сообщалось о случаях тяжелой передозировки кветиапина, приводивших к смерти или коме.

Лечение: специфических антидотов к кветиапину нет. Проводят симптоматическую терапию и мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания, сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции.

Медицинское наблюдение должно быть продолжено до полного выздоровления пациента.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Категория С. Безопасность и эффективность применения кветиапина при беременности не установлена.

Применение Кетилепта при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли кветиапин с грудным молоком. При необходимости применения Кетилепта в период лактации (грудного вскармливания) следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Требуется особая осторожность при назначении Кетилепта в сочетании с другими препаратами, действующими на ЦНС.

Результаты исследования in vitro показали, что кветиапин и 9 его метаболитов in vivo являются слабыми ингибиторами метаболических процессов, опосредованных изоферментами системы цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4). CYP3A4 является главным ферментом, осуществляющим опосредованный P450 метаболизм кветиапина.

Влияние других лекарственных средств на Кетилепт

Фенитоин: одновременное применение Кетилепта с фенитоином приводит к повышению клиренса кветиапина в плазме, т.к. фенитоин индуцирует изофермент 3A4 цитохрома P450. Сочетание кветиапина (по 250 мг 3 раза/сут) и фенитоина (по 100 мг 2 раза/сут) в 5 раз повышало средний клиренс кветиапина после приема внутрь.

Для коррекции симптомов шизофрении у пациентов, получающих одновременно кветиапин и фенитоин, могут потребоваться повышенные дозы Кетилепта или других индукторов печеночных ферментов (в т.ч. карбамазепина, барбитуратов, рифампицина, ГКС). В этих случаях требуется осторожность при отмене фенитоина и/или переходе на вальпроат, который не обладает фермент-индуцирующими свойствами.

Карбамазепин: одновременное применение Кетилепта с карбамазепином значительно повышает клиренс кветиапина, что ведет к снижению системную экспозиции кветиапина. Вследствие такого взаимодействия может потребоваться применение более высоких доз Кетилепта.

Ингибиторы CYP3A: одновременное применение Кетилепта с кетоконазолом (по 200 мг/сут в течение 4 дней), сильным ингибитором изофермента CYP3A, снижает клиренс кветиапина после приема внутрь на 84%, в результате чего концентрация кветиапина в плазме крови повышается, в среднем, на 235%. Необходима осторожность при сочетании Кетилепта с кетоконазолом и другими ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450, азоловыми противогрибковыми препаратами и макролидными антибиотиками (в т.ч. итраконазолом, флуконазолом, эритромицином); следует соответственно снижать дозу кветиапина.

Циметидин: ежедневное регулярное введение циметидина (по 400 мг 3 раза/сут в течение 4 дней), который является неспецифическим ингибитором ферментов, приводило к 20%-ному снижению среднего клиренса кветиапина (по 150 мг 3 раза/сут) из плазмы после приема внутрь. При одновременном применении Кетилепта с циметидином нет необходимости изменять дозу первого.

Тиоридазин: тиоридазин (по 200 мг 2 раза/сут) на 65% повышал клиренс кветиапина (по 300 мг 2 раза/сут) из плазмы после приема внутрь.

Рисперидон и галоперидол: одновременное применение кветиапина (по 300 мг 2 раза/сут) с антипсихотическим средством галоперидол (по 7.5 мг 2 раза/сут) или рисперидон (по 3 мг 2 раза/сут) не изменяло фармакокинетику кветиапина в равновесном состоянии.

Флуоксетин и имипрамин: одновременное применение кветиапина (по 300 мг 2 раза/сут) с антидепрессантом и ингибитором CYP3A4 и CYP2D6 флуоксетином (по 60 мг 1 раз/сут) или известным ингибитором CYP2D6 имипрамином (по 75 мг 2 раза/сут) не изменяло равновесную фармакокинетику кветиапина.

Влияние Кетилепта на другие лекарственные средства

Антипирин: многократное ежедневное введение кветиапина (до 750 мг/сут при 3-кратном приеме) не вызывало клинически значимых изменений клиренса антипирина или его метаболитов. Это свидетельствует о том, что кветиапин не обладает существенным угнетающим действием на печеночные ферменты, участвующие в метаболизме антипирина, опосредованном цитохромом P450.

Литий: одновременное применение кветиапина (по 250 мг 3 раза/сут) с литием не влияло на какие-либо фармакокинетические параметры лития в равновесном состоянии.

Лоразепам: средний клиренс лоразепама после приема внутрь (однократной дозы 2 мг) снижался на 20% во время приема кветиапина (по 250 мг 3 раза/сут).

Курение не влияло на клиренс кветиапина из плазмы крови.

Поскольку клинические исследования показали, что кветиапин потенцирует когнитивные и моторные эффекты алкоголя у пациентов с психозами, не следует принимать алкоголь во время курса лечения препаратом Кетилепт.

Особые указания и меры предосторожности:

Сердечно-сосудистые заболевания

Кетилепт следует с осторожностью применять у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистыми заболеваниями головного мозга или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии.

Кетилепт может вызвать ортостатическую гипотензию, особенно в начальном периоде уточнения дозы; это чаще происходит у пожилых, чем у молодых пациентов.

Не выявлено взаимосвязи между приемом кветиапина и увеличением интервала QT_c. Однако, при назначении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT_c, необходимо соблюдать осторожность, особенно у лиц пожилого возраста.

Судорожные припадки

Не выявлено различий в частоте развития судорог у пациентов, принимающих Кетилепт или плацебо. Однако, также как и при терапии другими антипсихотическими препаратами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе.

Поздняя дискинезия

Кетилепт, как и другие антипсихотические средства, при длительном применении может вызывать позднюю дискинезию. В случае возникновения признаков и симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене препарата.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром может быть связан с проводимым антипсихотическим лечением. Клинические проявления синдрома включают в себя гипертермию, измененный ментальный статус, мышечную ригидность, нестабильность вегетативной нервной системы, увеличение уровня КФК. В таких случаях Кетилепт должен быть отменен и проведено соответствующее лечение.

Реакции внезапной отмены

Симптомы острой отмены (в т.ч. тошнота, рвота, бессонница) описаны в очень редких случаях после резкого прекращения приема антипсихотических препаратов в высоких дозах. Возможны рецидивы симптомов психоза и появление расстройств, связанных с непроизвольными движениями (акатизия, дистония, дискинезия). Поэтому в случае необходимости прекращения приема препарата рекомендуется постепенное снижение дозы.

Непереносимость лактозы

При составлении диеты для пациентов с непереносимостью лактозы следует учитывать, что таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг, 200 мг и 300 мг содержат лактозы соответственно 17.05 мг, 34.1 мг и 50.94 мг. Этот

препарат не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактазы lapp или синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы. Принимая во внимание, что кветиапин, главным образом, влияет на ЦНС, препарат следует применять с осторожностью в комбинации с другими препаратами, обладающими угнетающим действием на ЦНС, или алкоголем.

В контролируемых клинических исследованиях кветиапина не отмечено случаев устойчивой тяжелой нейтропении или агранулоцитоза. В период наблюдения после регистрации препарата лейкопения и/или нейтропения проходили после прекращения введения кветиапина. К числу возможных факторов риска лейкопении и/или нейтропении относятся ранее существовавшее снижение числа белых кровяных телец и наличие лекарственной лейкопении и/или нейтропении в анамнезе.

Как и другие антипсихотические средства с альфа$_1$-адреноблокирующей активностью, Кетилепт может вызвать ортостатическую гипотензию с головокружением, тахикардией и (у некоторых пациентов) обмороками, особенно в начальном периоде подбора дозы.

В очень редких случаях во время приема кветиапина отмечены гипергликемия и ухудшение течения ранее существовавшего диабета.

Установлена связь приема кветиапина со снижением уровней гормона щитовидной железы (T_4 и свободный T_4), вызванным приемом его в малых дозах. Максимальное снижение наступало на протяжении первых двух или четырех недель приема кветиапина, но при длительном курсе лечения дальнейшее снижение не происходило. Менее значительное снижение T_3 и реверсивного T_3 наблюдалось только при приеме кветиапина в более высоких дозах. Уровни ТТГ и ТСГ (тироксин-связывающего глобулина) оставались неизменными. Почти во всех случаях прекращение приема кветиапина приводило к восстановлению уровней T_4 и свободного T_4 независимо от продолжительности курса лечения. Клинически выраженный гипотиреоз не обнаружен.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения кветиапина у детей и подростков не установлена.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Вследствие влияния на ЦНС Кетилепт может вызывать сонливость. Поэтому на первых этапах лечения, в течение индивидуально определяемого периода времени, следует запретить пациенту управление механическими транспортными средствами или опасными механизмами. В дальнейшем степень ограничений устанавливается индивидуально.

При нарушениях функции почек

Пациентам с **почечной недостаточностью** рекомендуется начать терапию с 25 мг/сут, затем ежедневно повышать дозу по 25-50 мг до достижения эффективной дозы, в зависимости от клинической реакции пациента и индивидуальной переносимости.

При нарушениях функции печени

С осторожностью применяют препарат у пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациентам с **печеночной недостаточностью** рекомендуется начать терапию с 25 мг/сут, затем ежедневно повышать дозу по 25-50 мг до достижения эффективной дозы, в зависимости от клинической реакции пациента и индивидуальной переносимости.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* применяют препарат у пациентов пожилого возраста.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст (эффективность и безопасность не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ketilept