

ТЕРИКВИН

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата: Териквин

Действующее вещество (МНН): кветиапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка содержит:

активное вещество: кветиапин 25 мг, 100 мг, 200 мг (в виде кветиапина фумарата 28.783 мг, 115.132 мг, 230.264 мг соответственно)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, повидон, натрия крахмал гликолят (тип А), глицерол дегбенат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат

оболочка: Opadry II 31 F34412 Pink: лактозы моногидрат, гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172) (для дозировки 25 мг), Opadry II 31F32604 Yellow: лактозы моногидрат, гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172) (для дозировки 100 мг),

Opadry II OY-L 28900 White: лактозы моногидрат, гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид (E171) (для дозировки 200 мг).

Описание:

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета (для дозировки 25мг)

Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета, с разделительной линией на одной стороне (для дозировки 100мг)

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с разделительной линией на одной стороне (для дозировки 200мг)

Фармакотерапевтическая группа: Психотропные препараты. Нейролептики (Антипсихотики). Дибензодиазепины и их производные. Кветиапин.

Код АТХ: N05AH04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Териквин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкетиапин взаимодействуют с рецепторами головного мозга.

и N-дезалкилкетиапин проявляют высокое сродство к серотониновым рецепторам типа 5HT2 и дофаминовым рецепторам типов D1 и D2 головного мозга. Более высокая селективность к серотониновым рецепторам типа 5HT2, чем к дофаминовым рецепторам типа D2, обуславливает основные клинические антипсихотические свойства Териквина и низкую частоту развития экстрапирамидных побочных эффектов. Кроме того, N-дезалкилкетиапин проявляет высокое сродство к переносчику норадреналина. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α1-адренорецепторам и меньшим сродством по отношению к α2-адренорецепторам и серотониновым рецепторам типа 5HT1A. Кветиапин не проявляет заметного сродства к холинергическим мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам.

В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность. Удельный вклад метаболита N-дезалкилкетиапина в фармакологическую активность препарата Териквин не установлен.

Эффективность

Кветиапин показал себя активным при испытаниях на антипсихотическую деятельность - такую, как условно-рефлекторное избегание. Он также блокирует действие агониста дофамина, измеренное поведенческими или электрофизическими и повышает концентрации метаболита дофамина - нейрхимического показателя блокирования рецептора D2.

Кветиапин не вызывает сверхчувствительность рецептора дофамина D2 после длительного применения. Кветиапин вызывает лишь слабую каталепсию при эффективной дозе для блокирования рецептора дофамина D2. Териквин показывает избирательность для лимбической системы, вызывая после длительного применения деполаризационную блокировку нейронов, содержащих мезолимбический дофамин A10, а не nigrostriарный дофамин A9 дофаминергических нейронов.

Фармакокинетика

При пероральном применении кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и активно метаболизируется в печени.

Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина. Приблизительно 83% кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилкетиапина составляет 35% от таковой кветиапина. Период полувыведения кветиапина и N-дезалкилкетиапина составляет около 7 и 12 часов, соответственно. Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкетиапина линейная, различий в фармакокинетических показателях у мужчин и женщин не наблюдается.

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

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73м2) средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25%

У пациентов с печеночной недостаточностью (компенсированный алкогольный цирроз) средний плазменный клиренс кветиапина снижен приблизительно на 25%. Поскольку кветиапин интенсивно метаболизируется в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации кветиапина, что требует корректировки дозы.

В среднем, менее 5% молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкетиапина плазмы выводятся с мочой. Приблизительно 73% кветиапина выводится с мочой и 21% - с фекалиями. Менее 5% кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками или с фекалиями.

Дети и подростки < 10 до 17 лет

Стационарная фармакокинетика кветиапина у детей и подростков 10-17 лет сходна с таковой у взрослых, а AUC и Cmax выше у детей и подростков, чем у взрослых – 45% и 31% соответственно. Однако, с учетом веса AUC и Cmax кветиапина ниже, чем у взрослых – 41% и 39% соответственно, в то время как фармакокинетика метаболита кветиапина – норкветиапина такая же, как у взрослых.

Показания к применению

- острые и хронические психозы, включая шизофрению

- маниакальные эпизоды в структуре биполярного расстройства

- умеренные и тяжелые депрессивные эпизоды в структуре биполярного расстройства

- предосторожности рецидивов маниакальных или депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством, которые ранее отвечали на лечение кветиапином

Способ применения и дозы

Териквин может применяться независимо от приема пищи.

Взрослые

Лечение острых и хронических психозов, включая шизофрению

Териквин назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг.

Начиная с 4-х суток, доза должна подбираться до эффективной, обычно в пределах от 300 до 450 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 150 до 750 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства

Териквин применяется в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами, обладающими нормотимическим действием.

Териквин назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки – 100 мг, 2-е сутки – 200 мг, 3-и сутки – 300 мг, 4-е сутки – 400 мг. В дальнейшем к 6-му дню терапии суточная доза препарата может быть увеличена до 800 мг. Увеличение суточной дозы не должно превышать 200 мг в сутки.

В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости, доза может варьировать в пределах от 200 до 800 мг/сут. Обычно эффективная доза составляет от 400 до 800 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

Лечение депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства

Териквин назначается один раз в сутки на ночь. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг. Рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Териквин составляет 600 мг.

Антидепрессивный эффект кветиапина был подтвержден при использовании его в дозе 300 и 600 мг/сут. При краткосрочной терапии эффективность Териквина в дозах 300 и 600 мг/сут была сопоставимой.

Пожилые

У пожилых пациентов начальная доза Териквина составляет 25 мг/сут. Дозу следует увеличивать ежедневно на 25-50 мг до достижения эффективной дозы, которая, вероятно, будет меньше, чем у молодых пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Корректировка дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении Териквина у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию препаратом Териквин с дозы 25 мг/сут и увеличивать дозу ежедневно на 25-50 мг, до достижения эффективной дозы.

Побочные действия

Очень часто (>10%):

-сонливость, головокружение, головная боль;

-сухость во рту;

- повышение концентрации триглицеридов, общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности – ЛПНП);

- снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);

- синдром «отмены»;

-увеличение массы тела;

- снижение концентрации гемоглобина;

- экстрапирамидные симптомы.

Часто (≥1%, <10%):

-лейкопения, нейтропения, эозинофилия;

- гиперпролактинемия;

- необычные и кошмарные сновидения, раздражительность;

- дизартрия;

- тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия;

- нечеткость зрения;

- запор, диспепсия, рвота, повышение аппетита;

- незначительно выраженная астения;

- периферические отеки;

- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ);

- повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ);

- снижение концентрации общего и свободного T4;

- снижение концентрации общего T3;

- повышение концентрации ТТГ;

- гипергликемия;

- одышка;

- лихорадка.

Нечасто (≥0,1%, <1%):

-реакции гиперчувствительности;

-судороги, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия, обморок;

-ринит;

-дисфагия;

-повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ);

-тромбоцитопения;

-снижение концентрации свободного T3.

Редко (≥0,01, <0,1%):

-желтуха;

-приапизм, галакторея;

-злокачественный нейролептический синдром, гипотермия;

-повышение активности креатинфосфокиназы;

-сомнамбулизм и схожие явления.

Очень редко (<1/10000):

-анафилактические реакции;

-сахарный диабет;

-гепатит;

-ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона.

Удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и двунаправленная желудочковая тахикардия считаются побочными эффектами, присущими нейролептикам.

Противопоказания

-повышенная чувствительность к кветиапину или к любому из компонентов препарата;

-совместное применение с ингибиторами цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеаз;

-дети и подростки до 17 лет;

-пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С осторожностью: у пациентов с кардиоваскулярными и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии, пожилой возраст, печеночная недостаточность, судорожные припадки в анамнезе.

Лекарственные взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении Териквина с другими препаратами, воздействующими на центральную нервную систему, а также с алкоголем.

Изoferмент цитохрома P450 (CYP) 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома P450. Совместное назначение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом - ингибитором CYP3A4, приводило к увеличению площади под кривой «концентрация - время» (AUC) кветиапина в 5-8 раз.

Поэтому совместное назначение кветиапина и ингибиторов цитохрома CYP3A4 противопоказано. Также не рекомендовано принимать кветиапин вместе с грейпфрутовым соком.

Назначение кветиапина в различной дозировке до или одновременно с приемом карбамазепина приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшению AUC, в среднем, на 13%, по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождается снижением концентрации кветиапина в плазме и может снижать эффективность терапии кветиапином.

Совместное назначение кветиапина с фенитоином - другим индуктором микросомальной системы печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 45%) повышением клиренса кветиапина. Назначение кветиапина пациентам, получающим индукторы ферментной системы печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой препарата - индуктора печеночных ферментов. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты (например, препаратами вальпроевой кислоты).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном назначении антидепрессанта имипрамина (ингибитор CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном назначении с антипсихотическими лекарственными средствами - рисперидоном или галоперидолом. Однако одновременный прием кветиапина и тиоридазина приводил к повышению клиренса кветиапина примерно на 70%.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении циметидина.

При однократном приеме 2 мг лоразепам на фоне приема кветиапина в дозе 250 мг 2 раза в сутки клиренс лоразепам снижается примерно на 20%.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном назначении кветиапина. Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроевой кислоты и кветиапина при совместном назначении вальпроата семинатрием и кветиапина.

Взаимодействие кветиапина с препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, не изучено.

Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении кветиапина и препаратов, способных вызвать нарушение электролитного баланса и удлинение интервала QT.

Кветиапин не вызывал индукции печеночных ферментных систем, участвующих в метаболизме феназона.

Особые указания

Сонливость

Во время терапии кветиапином может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седация. При развитии выраженной сонливости пациентам с депрессией в структуре биполярного расстройства могут потребоваться более частые визиты к врачу в течение 2 недель с момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии Териквином.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Следует соблюдать осторожность при назначении Териквина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, и другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии. На фоне терапии Териквином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.

Дисфагия

Дисфагия и аспирация наблюдались при приеме кветиапина. Причиной следственная связь возникновения аспирационной пневмонии с приемом кветиапина не установлена. Однако следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с риском возникновения аспирационной пневмонии.

Судорожные припадки

Не выявлено различий в частоте развития судорог у пациентов, принимавших кветиапин или плацебо. Однако, как и при терапии другими антипсихотическими лекарственными средствами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе.

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС у взрослых пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приеме кветиапина по поводу депрессивных эпизодов по сравнению с плацебо.

Поздняя дискинезия

В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить.

Злокачественный нейролептический синдром

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе, кветиапина, может развиваться злокачественный нейролептический синдром. Клинические проявления синдрома включают в себя гипертермию, измененный ментальный статус, мышечную ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, увеличение активности креатинфосфокиназы. В таких случаях необходимо отменить Териквин и провести соответствующее лечение.

Выраженная нейтропения

Большинство случаев выраженной нейтропении возникало после начала терапии кветиапином. Не было выявлено дозозависимого эффекта. Лейкопения и/или нейтропения разрешалась после прекращения терапии кветиапином. Возможным фактором риска для возникновения нейтропении является предшествующее пониженное количество лейкоцитов и случаи лекарственно индуцированной нейтропении в анамнезе. У пациентов с количеством нейтрофилов <1,0 x 109 /л прием Териквина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и контролировать уровень нейтрофилов (до превышения уровня 1,5 x 109 /л).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение Териквина в комбинации с сильными индукторами ферментной системы печени, такими как карбамазепин и фенитоин, способствует снижению концентрации кветиапина в плазме и может уменьшать эффективность терапии Териквином.

Назначение Териквина пациентам, получающим индукторы ферментной системы печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии Териквином превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора печеночных ферментов. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты (например, препараты вальпроевой кислоты).

Гипергликемия

На фоне приема Териквина возможно развитие гипергликемии или обострения сахарного диабета, у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Рекомендуется усиленное клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета.

Уровень липидов

На фоне приема Териквина возможно повышение концентрации триглицеридов и холестерина, а также снижение концентрации ЛПВП. Поэтому следует контролировать уровень липидов.

Метаболические нарушения

Увеличение массы тела, повышение концентрации глюкозы и липидов в крови у некоторых пациентов могут привести к ухудшению метаболического профиля, что требует соответствующего наблюдения.

Удлинение интервала QT

Не выявлено взаимосвязи между приемом кветиапина и стойким повышением абсолютной величины интервала QT. Однако удлинение интервала QT отмечалось при передозировке препарата. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Териквина, как и других антипсихотических препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ранее отмечавшимся удлинением интервала QT. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Териквин одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTs, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомagneмией.

Острые реакции, связанные с отменой препарата

При резкой отмене препарата Териквин могут наблюдаться следующие острые реакции (синдром «отмены»): тошнота, рвота, бессонница, головная боль, головокружение и раздражительность. Может возникнуть возвращение психотических симптомов; также сообщалось о появлении расстройств непроизвольных движений (таких как акатизия, дистония и дискинезия). Поэтому отмену препарата рекомендуется проводить постепенно, в течение, как минимум, одной или двух недель.

Пожилые пациенты с деменцией

Териквин не показан для лечения психозов, связанных с деменцией.

Некоторые атипичные нейролептики примерно в 3 раза увеличивали риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с деменцией. Териквин должен использоваться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Анализ использования атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пожилых этой группы, выявил повышение уровня смертности в группе пациентов, получавших препараты этой группы, по сравнению с группой плацебо. У пациентов в возрасте 56-99 лет (средний возраст 83 года) уровень смертности в группе, принимавших кветиапин, составил 5,5%, и в группе плацебо - 3,2%. Причины летальных исходов, отмеченных у этих пациентов, соответствовали ожидаемым для данной популяции. Не выявлено оточично-следственной связи между лечением кветиапином и риском повышения смертности у пожилых пациентов с деменцией.

Суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия при биполярном расстройстве связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, самоповреждения и суицида (событий, связанных с суицидом). Данный риск сохраняется до момента наступления выраженной ремиссии. Ввиду того, что до улучшения состояния пациента с начала лечения может пройти несколько недель или больше, пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением до наступления улучшения. По данным обсервационного клинического опыта, риск суицида может повыситься на ранних стадиях наступления ремиссии.

Повышение психических расстройств, для терапии которых назначается Териквин, также связаны с повышенным риском суицидальных событий. Кроме того, такие состояния могут быть коморбидными с депрессивным эпизодом. Таким образом, меры предосторожности, применяемые при терапии пациентов с депрессивным эпизодом, должны приниматься и при лечении пациентов с другими психическими расстройствами.

Пациенты с суицидальными событиями в анамнезе, а также пациенты, отчетливо высказывающие суицидальные мысли перед началом терапии, относятся к группе повышенного риска суицидальных намерений и суицидальных попыток и должны тщательно наблюдаться в процессе лечения.

При использовании препарата Териквин в дозах до 800 мг/сут для лечения маниакальных эпизодов от умеренной до выраженной степени тяжести как в виде моно-терапии, так и в комбинации с препаратами лития или вальпроатом семинатрием, частота ЭПС и сопутствующего применения антихолинергических препаратов была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

Важная информация о вспомогательных веществах

Препарат содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать это лекарство.

Применение при беременности и в период лактации

Безопасность и эффективность кветиапина у беременных женщин не установлены. Поэтому во время беременности Териквин можно применять только в случае, если ожидаемая польза для женщины оправдывает потенциальный риск для плода.

Существуют опубликованные данные об экскреции кветиапина с грудным молоком, однако степень экскреции не установлена. Женщинам необходимо рекомендовать избегать грудного кормления во время приема Териквина.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Териквин может вызывать сонливость, поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется работать с механизмами, представляющими опасность, в том числе не рекомендуется управление транспортными средствами.

Передозировка

Симптомы: сонливость, седация, тахикардия и снижение артериального давления.

Лечение: специфических антидотов нет. Рекомендуется проводить мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и вентилиации. Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и назначения активированного угля и слабительных средств может способствовать выведению неабсорбированного кветиапина, однако эффективность этих мер не изучена.

Пристальное медицинское наблюдение должно продолжаться до улучшения состояния пациента.

Форма выпуска