

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кветитекс® Пролонг

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079-060220

СОГЛАСОВАН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Кветитекс® Пролонг

Международное непатентованное наименование: кветиапин

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество:

кветиапина фумарат – 172,69 мг/ 230,26 мг/ 345,38 мг/ 460,5 мг, в пересчете на кветиапин – 150 мг/ 200 мг/ 300 мг/ 400 мг;

вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая тип 101, натрия цитрата дигидрат, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), кремния диоксид коллоидный гидрофобный, магния стеарат;

вспомогательные вещества для оболочки:

Опадрай II 85F48105 белый [спирт поливиниловый, частично гидролизированный, макрогол, тальк, титана диоксид];

Опадай II 85F38111 желтый [спирт поливиниловый, частично гидролизированный, макрогол, титана диоксид, тальк, краситель оксид железа желтый, краситель оксид железа красный, краситель оксид железа черный] (при дозировке 200 мг и 300 мг).

Описание

Двояковыпуклые таблетки продолговатой формы со скругленными концами, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета (при дозировке 150 мг и 400 мг) или от желтого до желто-коричневого цвета (при дозировке 200 мг и 300 мг). На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик)

Код АТХ: N05AH04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Кветиапин является атипичным антипсихотическим средством. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкетиапин (норкетиапин) взаимодействуют с широким спектром нейротрансмиттерных рецепторов головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин проявляют высокое сродство к 5HT₂-серотониновым рецепторам и D₁- и D₂-дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к 5HT₂-серотониновым рецепторам, чем к D₂-дофаминовым рецепторам, обуславливает клинические антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных нежелательных реакций. Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к 5HT_{1A}-серотониновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкетиапин проявляет к ним высокое сродство. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в отношении 5HT_{1A}-серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкетиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие кветиапина. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α₁-адренорецепторам и умеренным сродством по отношению к α₂-адренорецепторам. Кроме того кветиапин не обладает или обладает низким сродством к мускариновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкетиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, с которым могут быть связаны антихолинергические (мускариноподобные) эффекты.

В стандартных тестах у животных кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

Удельный вклад метаболита N-дезалкилкетиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен. Результаты изучения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D₂ рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических A10-дофаминергических нейронов в сравнении с A9-нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

В краткосрочном (9-недельном) исследовании у пациентов без деменции в возрасте от 66 до 89 лет (19 % пациентов были старше 75 лет) с большим депрессивным расстройством кветиапин в дозах от 50 мг до 300 мг в сутки (дозу подбирали с учетом переносимости и клинического ответа, средняя суточная доза препарата составила 160 мг) уменьшал выраженность симптомов депрессии по шкале MADRS (Montgomery—Asberg Depression

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079-060220

СОГЛАСОВАН

Rating Scale, Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга) (среднеквадратное изменение - 7,54) по сравнению с плацебо. За исключением частоты ЭПС, переносимость кветиапина при приеме один раз в сутки у пожилых пациентов была сопоставима с переносимостью у пациентов в возрасте 18-65 лет. Частота ЭПС и увеличения массы тела у стабильных пациентов с шизофренией не возрастает при длительной терапии кветиапином.

В исследованиях большого депрессивного расстройства по критериям DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) – Справочник по диагностике и статистике психических расстройств, 4-е издание) не наблюдали повышения риска суицидального поведения и суицидального мышления при приеме кветиапина по сравнению с плацебо.

В двух краткосрочных (6-ти недельных) исследованиях комбинированной терапии депрессивного эпизода кветиапином в дозе 150 мг/сутки и 300 мг/сутки с амитриптилином, бупропионом, циталопрамом, дулоксетином, эсциталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертралином или венлафаксином у пациентов с субоптимальным ответом на монотерапию антидепрессантом показано улучшение симптомов депрессии по шкале MADRS (среднеквадратное изменение 2-3,3 балла) по сравнению с монотерапией антидепрессантом.

Фармакокинетика

Кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация кветиапина и N-дезалкилкветиапина в плазме крови достигается приблизительно через 6 часов после приема кветиапина. Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилкветиапина составляет 35% от таковой кветиапина.

Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкветиапина линейная и носит дозозависимый характер при приеме кветиапина в дозе до 800 мг один раз в сутки.

При приеме кветиапина один раз в сутки в дозе, эквивалентной суточной дозе кветиапина, принимаемой за два приема, наблюдали сходные площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), но максимальная концентрация в плазме (C_{max}) была на 13 % меньше. Величина AUC метаболита N-дезалкилкветиапина была на 18 % меньше.

Исследования влияния приема пищи на биодоступность кветиапина показали, что прием пищи с высоким содержанием жиров приводит к статистически значимому увеличению C_{max} и AUC для кветиапина – приблизительно на 50 % и 20 %, соответственно. Прием пищи с низким содержанием жиров не оказывал значимого влияния на C_{max} и AUC кветиапина.

Рекомендуется принимать кветиапин один раз в день отдельно от еды.

Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079-060220

СОГЛАСОВАНО

Установлено, что CYP3A4 является ключевым изоферментом метаболизма кветиапина, опосредованного цитохромом P₄₅₀. N-дезалкилкветиапин образуется с участием изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам цитохрома P₄₅₀ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только при концентрации, в 5-50 раз, превышающей концентрации, наблюдаемые при обычно используемой эффективной дозировке 300-800 мг/сутки.

Основываясь на результатах *in vitro*, не следует ожидать, что одновременное применение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного цитохромом P₄₅₀.

Период полувыведения кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 и 12 часов, соответственно. В среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкветиапина плазмы выводятся с мочой. Приблизительно 73 % кветиапина выводится с мочой и 21 % с фекалиями. Кветиапин активно метаболизируется в печени, менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменённом виде почками или с фекалиями.

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

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

Средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73м²), но индивидуальные показатели клиренса находятся в пределах значений, выявленных у здоровых добровольцев.

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 коррекции дозы.

Показания к применению

- Шизофрения, включая:
 - Профилактику рецидивов у стабильных пациентов;
- Биполярные расстройства, включая:
 - Умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды в структуре биполярного расстройства;
 - Тяжелые эпизоды депрессии в структуре биполярного расстройства

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006079-060220
СОГЛАСОВАН

- Профилактику рецидивов биполярных расстройств у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства;
- Депрессивный эпизод:
 - Комбинированная терапия при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция и непереносимость галактозы. Совместное применение с ингибиторами цитохрома Р₄₅₀, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Несмотря на то, что эффективность и безопасность кветиапина у детей и подростков в возрасте 10-17 лет изучались в клинических исследованиях, применение кветиапина у пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

С осторожностью: у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии, пожилой возраст, печеночная недостаточность, судорожные припадки в анамнезе, риск развития инсульта и аспирационной пневмонии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

При применении антипсихотических препаратов, в том числе кветиапина, в третьем триместре беременности у новорожденных появляется риск развития нежелательных реакций разной степени выраженности и длительности, включая ЭПС и/или синдром «отмены». Сообщалось о возбуждении, гипертонии, гипотонии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или нарушениях кормления. В связи с этим следует тщательно наблюдать за состоянием новорожденных.

Опубликованы сообщения об экскреции кветиапина с грудным молоком, однако степень экскреции не установлена. Женщинам необходимо рекомендовать избегать грудного вскармливания во время приема кветиапина.



120198

Способ применения и дозы

Кветиапин следует принимать внутрь один раз в день натощак (как минимум за один час до приема пищи). Таблетки необходимо проглатывать целиком – не разделять, не разжевывать и не разламывать.

С учетом указанного ниже способа применения, при необходимости приема кветиапина в дозе 50 мг следует применять препараты кветиапина соответствующей дозировки.

Взрослые

Лечение шизофрении, умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства

Кветиапин следует принимать не менее, чем за 1 ч до приема пищи.

Суточная доза для первых 2-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 300 мг, 2-е сутки – 600 мг. Рекомендованная суточная доза составляет 600 мг, однако при необходимости может быть увеличена до 800 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 400 до 800 мг/сут. Для поддерживающей терапии при шизофрении не требуется коррекции дозы после купирования обострения.

Лечение эпизодов депрессии в структуре биполярного расстройства

Кветиапин следует принимать перед сном. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200, 4-е сутки – 300 мг. Рекомендованная суточная доза составляет 300 мг. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом доза может быть увеличена до 600 мг. Преимущества применения кветиапина в суточной дозе 600 мг по сравнению с 300 мг не выявлено. Кветиапин в дозе, превышающей 300 мг, должен назначаться врачом, имеющим опыт терапии биполярных расстройств.

Профилактика рецидивов биполярных расстройств у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства

Для профилактики рецидивов маниакальных, депрессивных и смешанных эпизодов при биполярных расстройствах пациентам с положительным ответом на лечение кветиапином, следует продолжать терапию в такой же суточной дозе, как и в начале терапии. Кветиапин следует принимать перед сном. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 300 до 800 мг/сут. Для поддерживающей терапии рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу кветиапина.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079-000220

СОГЛАСОВАН

Комбинированная терапия депрессивного эпизода при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом

Кветиапин следует принимать перед сном. Следует использовать минимальную эффективную дозу, начиная терапию с 50 мг/сутки. Суточная доза составляет: 1-е и 2-е сутки – 50 мг, 3-и и 4-е сутки -150 мг. Увеличение дозы со 150 мг/сутки до 300 мг/сутки должно основываться на индивидуальной оценке состояния пациента. При использовании высоких доз препарата повышается риск возникновения побочных явлений.

Пожилые пациенты

Кветиапин следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, особенно в начале терапии. Подбор эффективной дозы кветиапина у пожилых может быть медленнее, а суточная терапевтическая доза ниже, чем у молодых пациентов. Средний плазменный клиренс кветиапина у пожилых пациентов на 30-50 % ниже по сравнению с молодыми пациентами. У пожилых пациентов начальная доза кветиапина составляет 50 мг/сут. Дозу можно увеличивать на 50 мг/день до достижения эффективной дозы, зависящей от клинического ответа и переносимости препарата отдельным пациентом.

У пожилых пациентов с депрессивным эпизодом суточная доза для первых 3-х суток терапии составляет 50 мг/сутки с увеличением до 100 мг/сутки на 4-е сутки и до 150 мг/сутки на 8-е сутки. Следует использовать минимальную эффективную дозу препарата, начиная лечение с 50 мг/сутки. В случае необходимости дозу препарата можно увеличить до 300 мг/сутки, но не ранее 22 дня терапии.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Вследствие этого следует соблюдать осторожность при применении кветиапина у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию кветиапином с дозы 50 мг/сутки и увеличивать дозу ежедневно на 50 мг до достижения эффективной дозы.

Побочное действие

На фоне приема кветиапина, как и других нейролептиков, возможно увеличение массы тела, возникновение обмороков, злокачественного нейролептического синдрома, лейкопении, нейтропении и периферических отеков.

Наиболее частые нежелательные реакции кветиапина ($\geq 10\%$) – сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, синдром «отмены», повышение концентрации триглицеридов, повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности - ЛПНП), снижение концентрации

холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), увеличение массы тела и снижение концентрации гемоглобина.

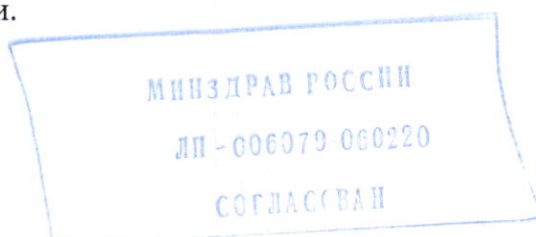
Частота нежелательных реакций представлена следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$ случаев); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неуточненной частоты.

Со стороны системы кроветворения	
Очень часто	снижение концентрации гемоглобина ²³
Часто	лейкопения ^{1,25} , снижение количества нейтрофилов ^{1,22} , повышение количества эозинофилов ²⁴
Нечасто	тромбоцитопения, снижение количества тромбоцитов ¹⁴
Редко	агранулоцитоз ²⁷
Очень редко	нейтропения ¹
Со стороны иммунной системы	
Нечасто	реакции гиперчувствительности
Очень редко	анафилактические реакции ⁶
Со стороны эндокринной системы	
Часто	повышение концентрации пролактина в сыворотке крови ¹⁶ , снижение концентрации общего и свободного Т ₄ ²⁰ в крови, снижение концентрации общего Т ₃ ²⁰ в крови, повышение концентрации ТТГ ²⁰ в крови
Нечасто	снижение концентрации свободного Т ₃ ²⁰ в крови
Очень редко	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Метаболические нарушения	
Очень часто	повышение концентрации триглицеридов ^{1,11} в сыворотке крови, общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП) ^{1,12} в крови, снижение концентрации холестерина ЛПВП ^{1,18} в крови, увеличение массы тела ⁹
Часто	гипергликемия ^{1,7} , повышение аппетита
Нечасто	гипонатриемия ²⁹ , сахарный диабет ^{1,5,6}
Психические расстройства	
Часто	необычные и кошмарные сновидения, суицидальные мысли и поведение ¹
Редко	сомнамбулизм и схожие явления

Со стороны нервной системы	
Очень часто	головокружение ^{1,4,17} , сонливость ^{2,17} , головная боль
Часто	дизартрия, обморок ^{1,4,17} , экстрапирамидные симптомы ^{1,13}
Нечасто	судороги ¹ , синдром «беспокойных ног», поздняя дискинезия ^{1,6}
Нарушения сердечной деятельности	
Часто	тахикардия ^{1,4} , ощущение сердцебиение ¹⁹
Нечасто	брадикардия ²⁶ , удлинение интервала QT ^{1,13}
Со стороны органа зрения	
Часто	нечеткость зрения
Со стороны сосудистой системы	
Часто	ортостатическая гипотензия ^{1,4,17}
Редко	венозная тромбоэмболия ¹
Со стороны дыхательной системы	
Часто	одышка ¹⁹ , ринит
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	сухость во рту
Часто	запор, диспепсия, рвота ²¹
Нечасто	дисфагия ^{1,8}
Редко	кишечная непроходимость /илеус, панкреатит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	повышение активности АЛТ ³ в сыворотке крови, повышение активности ГГТ ³ в сыворотке крови, повышение активности АСТ ³ в сыворотке крови
Редко	желтуха ⁶ , гепатит (с желтухой или без желтухи) ⁶
Со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	задержка мочи
Со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень редко	ангионевротический отек ⁶ , синдром Стивенса-Джонсона ⁶
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	

Очень редко	рабдомиолиз
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	
Неуточненной частоты	синдром «отмены» у новорожденных ²⁸
Со стороны репродуктивной системы	
Нечасто	сексуальная дисфункция
Редко	приапизм, галакторея, расстройства менструального цикла
Общие расстройства	
Очень часто	синдром «отмены» ^{1,10}
Часто	незначительно выраженная астения, раздражительность, периферические отеки, лихорадка
Редко	злокачественный нейрорептический синдром ¹ , гипотермия;
Изменения лабораторных и инструментальных показателей	
Редко	повышение активности креатинфосфокиназы ¹⁵ в крови

1. См. раздел «Особые указания».
2. Сонливость обычно возникает в течение первых 2 недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема кветиапина.
3. Возможно бессимптомное повышение (≥ 3 раза от верхней границы нормы при определении в любое время) активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.
4. Как и другие антипсихотические препараты с α_1 -адреноблокирующим действием, кветиапин часто вызывает ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях – обмороком, особенно в начале терапии (см. раздел «Особые указания»).
5. Отмечены очень редкие случаи декомпенсации сахарного диабета.
6. Оценка частоты данной нежелательной реакцией производилась на основании результатов пострегистрационного наблюдения применения кветиапина.
7. Повышение концентрации глюкозы крови натощак ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или глюкозы крови после приема пищи ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) хотя бы при однократном определении.



120198

8. Более высокая частота дисфагии на фоне кветиапина по сравнению с плацебо была отмечена только у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.
9. Повышение исходной массы тела на 7 % и более. В основном, возникает в начале терапии у взрослых.
10. При изучении синдрома «отмены» в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях кветиапина в режиме монотерапии были отмечены следующие симптомы: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота синдрома «отмены» существенно снижалась через 1 неделю после прекращения приема препарата.
11. Повышение концентрации триглицеридов ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении.
12. Повышение концентрации общего холестерина ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении. Очень часто отмечено повышение холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л), в среднем – 41,7 мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).
13. См. далее по тексту Инструкции.
14. Снижение количества тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, хотя бы при однократном определении.
15. Без связи со злокачественным нейролептическим синдромом. По данным клинических исследований.
16. Повышение концентрации пролактина у пациентов ≥ 18 лет: > 20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у мужчин; > 30 мкг/л ($\geq 1304,34$ пмоль/л) у женщин.
17. Может приводить к падению.
18. Снижение концентрации холестерина ЛПВП < 40 мг/дл ($< 1,03$ ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл ($< 1,29$ ммоль/л) у женщин.
19. Данные явления часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной системы.
20. На основании потенциально клинически значимых отклонений от нормального исходного уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего тироксина (Т4), свободного Т4, общего трийодтиронина (Т3), свободно Т3 до значений < 80 % от нижней границы нормы (пмоль/л) при определении в любое время. Изменение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) > 5 мМЕл/л при определении в любое время.

МИНИСТРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЛП - 006079-060220
СОГЛАСОВАНО

120198

21. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет).
22. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии кветиапином у пациентов с количеством нейтрофилов до начала терапии $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ случаи нейтропении (количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$) отмечены у 1,9 % пациентов в группе кветиапина против 1,5 % в группе плацебо. Снижение количества нейтрофилов $\geq 0,5$, но $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось с частотой 0,2 % в группе кветиапина и плацебо. Снижение количества нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ хотя бы при однократном определении отмечено у 0,21 % пациентов в группе кветиапина против 0% группы плацебо.
23. Снижение концентрации гемоглобина $\leq 13\text{г/дл}$ у мужчин и $\leq 12\text{ г/дл}$ у женщин, хотя бы при однократном определении, отмечалось у 11 % пациентов на фоне приема кветиапина во всех клинических исследованиях, включая длительную терапию. В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях снижение концентрации гемоглобина $\leq 13\text{г/дл}$ у мужчин и $\leq 12\text{г/дл}$ у женщин, хотя бы при однократном определении отмечалось у 8,3 % пациентов в группе кветиапина по сравнению с 6,2 % в группе плацебо.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Повышение количества эозинофилов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ при измерении в любое время.
25. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Снижение количества лейкоцитов $\leq 3 \times 10^9/\text{л}$ при измерении в любое время.
26. Может развиваться в момент или вскоре после начала терапии и сопровождаться артериальной гипотензией и/или обмороком. Частота установлена на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных нежелательных явлений во всех клинических исследованиях кветиапина.
27. На основании оценки частоты у пациентов, принимавших участие во всех клинических исследованиях кветиапина, у которых отмечалась тяжелая нейтропения ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с инфекциями.
28. См. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».
29. Изменение концентрации от $>132\text{ ммоль/л}$ до $< 132\text{ ммоль/л}$ хотя бы при однократном определении.
30. Частота изменения интервала QT_c от $< 450\text{ мсек}$ до $\geq 450\text{ мсек}$ с увеличением на $\geq 30\text{ мсек}$. В плацебо-контролируемых исследованиях количество пациентов, у которых отмечено клинически значимое увеличение интервала QT_c , было сходным в группах кветиапина и плацебо.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006079-060220
СОГЛАСОВАН

120198

Удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и двунаправленная желудочковая тахикардия считаются нежелательными реакциями, присущими нейрорептикам.

Дети и подростки (в возрасте от 10 до 17 лет)

У детей и подростков возможно развитие тех же нежелательных реакций, что и у взрослых пациентов. В таблице приведены нежелательные реакции, которые не были отмечены у взрослых пациентов, или же чаще отмечались у детей и подростков (в возрасте 10-17 лет) по сравнению со взрослыми пациентами.

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\leq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неуточненной частоты.

Метаболические нарушения	
Очень часто	повышение аппетита
Изменение лабораторных и инструментальных показателей	
Очень часто	повышение концентрации пролактина в сыворотке крови ¹ , повышение артериального давления ²
Редко	сомнамбулизм и схожие явления
Со стороны нервной системы	
Часто	Обморок
Со стороны дыхательной системы	
Часто	Ринит
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Рвота

1. Повышение концентрации пролактина у пациентов < 18 лет: > 20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у пациентов мужского пола; > 26 мкг/л ($\geq 1130,43$ пмоль/л) у пациентов женского пола. Менее чем у 1 % пациентов отмечалось повышение концентрации пролактина > 100 мкг/л (4347,8 пмоль/л).
2. Повышение артериального давления выше клинически значимого порога (адаптировано по критериям Национального Института Здоровья, США – National Health Institute) или повышение более чем на 20 мм. рт. ст. для систолического или более чем на 10 мм рт. ст. для диастолического давления по данным двух

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079 060220

СОГЛАСОВАН

120198

краткосрочных (3-6 недель) плацебо-контролируемых исследований у детей и подростков.

Передозировка

Сообщалось о летальном исходе при приеме 13,6 г кветиапина у пациента, участвовавшего в клиническом исследовании, а также о летальном исходе после приема 6 г кветиапина при пострегистрационном изучении препарата. В то же время, описан случай приема кветиапина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода.

Имеются сообщения о крайне редких случаях передозировки кветиапина, приводивших к увеличению QTc интервала, смерти или коме.

У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе риск развития нежелательных реакций при передозировке может увеличиваться (см. раздел «Особые указания»).

Симптомы, отмеченные при передозировке, в основном, были следствием усиления известных фармакологических эффектов препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия и снижение артериального давления и антихолинергические эффекты. Также имеются сообщения о единичных случаях передозировки кветиапином, приводивших к рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, спутанности сознания, бреду и агитации.

Лечение

Специфических антидотов к кветиапину нет. В случаях тяжелой интоксикации следует помнить о возможности передозировки несколькими лекарственными препаратами. Рекомендуется проводить мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции.

Были описаны случаи применения физостигмина в дозе 1-2 мг на фоне непрерывного мониторинга ЭКГ у пациентов с делирием, возбуждением и явным антихолинергическим синдромом.

В случае возникновения рефрактерной артериальной гипотензии при передозировке кветиапина лечение следует осуществлять путем внутривенного введения жидкости и/или симпатомиметических препаратов (не следует назначать эпинефрин и дофамин, поскольку стимуляция β -адренорецепторов может вызвать усиление снижения артериального давления на фоне блокады α -адренорецепторов кветиапином).

Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и применение активированного угля и слабительных средств может способствовать выведению неабсорбированного кветиапина, однако эффективность этих мер не изучена.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079 060220

СОГЛАСОВАН

120198

Пристальное медицинское наблюдение должно продолжаться до улучшения состояния пациента.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЛП - 006079-060220

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

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

Следует соблюдать осторожность при совместном применении кветиапина с другими препаратами, обладающими антихолинергическими (мускариноподобными) эффектами (см. раздел «Особые указания»).

Изофермент цитохрома P₄₅₀ (CYP) 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома P₄₅₀. У здоровых добровольцев совместное применение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом, ингибитором изофермента CYP3A4, приводило к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кветиапина в 5-8 раз. Поэтому совместное применение кветиапина и ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано. При терапии кветиапином не рекомендуется употреблять в пищу грейпфрутовый сок.

В фармакокинетическом исследовании применение 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 применение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450 %) повышением клиренса кветиапина. Применение кветиапина пациентами, получающими индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии препаратом превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора микросомальных ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препаратами вальпроевой кислоты).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении антидепрессанта имипрамина (ингибитор изофермента CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор изофермента CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении 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 лоразепама на фоне приема кветиапина в дозе 250 мг 2 раза в сутки клиренс лоразепама снижается примерно на 20%.

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

При одновременном применении препарата кветиапина с препаратом лития у взрослых пациентов с острым маниакальным эпизодом отмечена более высокая частота нежелательных реакций, связанных с ЭПС (в особенности, тремора), сонливости и увеличения массы тела по сравнению с пациентами, принимавшими кветиапин с плацебо в 6-недельном рандомизированном исследовании.

Фармакокинетические исследования по изучению взаимодействия кветиапина с препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, не проводились. Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении кветиапина и препаратов, способных вызвать нарушение электролитного баланса и удлинение интервала QTc.

Кветиапин не вызывал индукции микросомальных ферментов печени, участвующих в метаболизме феназона.

У пациентов, принимавших кветиапин, были отмечены ложноположительные результаты скрининг-тестов на выявление метадона и трициклических антидепрессантов методом иммуноферментного анализа. Для подтверждения результатов скрининга рекомендуется проведение хроматографического исследования.

Особые указания

Дети и подростки (в возрасте от 10 до 17 лет)

Кветитекс не показан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по применению в этой возрастной группе. По результатам клинических исследований некоторые нежелательные реакции (повышение аппетита,

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079-060220

СОГЛАСОВАН

повышение концентрации пролактина в сыворотке крови и ЭПС) у детей и подростков наблюдали с большей частотой, чем у взрослых пациентов. Также отмечено повышение артериального давления, не наблюдавшееся у взрослых пациентов. У детей и подростков также наблюдали изменение функции щитовидной железы.

Влияние на рост, половое созревание, умственное развитие и поведенческие реакции при длительном применении (более 26 недель) кветиапина не изучалось.

В плацебо-контролируемых исследованиях у детей подростков с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства частота развития ЭПС была выше при применении кветиапина по сравнению с плацебо.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия 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 общепринятого клинического опыта, риск суицида может повыситься на ранних стадиях наступления ремиссии.

По данным краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследований у пациентов с депрессией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 3,0 % (7/233) для кветиапина и 0 % (0/120) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 1,8 % (19/1616) для кветиапина и 1,8 % (11/622) для плацебо для пациентов в возрасте ≥ 25 лет.

Другие психические расстройства, для терапии которых назначается кветиапин, также связаны с повышенным риском событий, связанных с суицидом. 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.

При резком прекращении терапии кветиапином следует принимать во внимание потенциальный риск развития событий, связанных с суицидом.

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.

У пациентов с манией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 0 % (0/60) для кветиапина и 0 % (0/58) для плацебо у пациентов в

возрасте 18-24 года; 1,2 % (6/496) для кветиапина и 1,2 % (6/503) для плацебо у пациентов в возрасте ≥ 25 лет; 1,0 % (2/193) для кветиапина и 0 % (0/90) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

У пациентов с шизофренией риск развития событий, связанных с суицидом, составил 1,4 % (3/212) для кветиапина и 1,6 % (1/62) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 0,8 % (13/1663) для кветиапина и 1,1 % (5/463) для плацебо у пациентов в возрасте ≥ 25 лет; 1,4 % (2/147) для кветиапина и 1,3 % (1/75) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

У пациентов с депрессивным эпизодом риск развития событий, связанных с суицидом, составил 2,1 % (3/144) для кветиапина и 1,3 % (1/75) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 0,6 % (11/1798) для кветиапина и 0,7 % (7/1054) для плацебо для пациентов в возрасте ≥ 25 лет. Пациенты в возрасте до 18 лет в исследованиях по данному показанию не участвовали.

В целом, по данным кратковременных плацебо-контролируемых исследований по всем показаниям и во всех возрастных группах частота событий, связанных с суицидом, составила 0,8 % как для кветиапина (76/9327), так и для плацебо (37/4845).

Проведенный FDA (Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам, США) метаанализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, обобщающий данные примерно 4400 детей и подростков и 7700 взрослых пациентов с психическими расстройствами, выявил повышенный риск суицидального поведения на фоне антидепрессантов по сравнению с плацебо у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет. Данный метаанализ не включает исследования, где применялся кветиапин (см. раздел «Фармакодинамика»).

Экстрапирамидные симптомы

Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС при приеме кветиапина у взрослых пациентов с депрессивным эпизодом в структуре биполярного расстройства или большого депрессивного расстройства по сравнению с плацебо (см. раздел «Побочное действие»). Однако, при терапии кветиапином пациентов с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства не выявлено увеличения частоты возникновения ЭПС по сравнению с плацебо.

Поздняя дискинезия

На фоне приема нейролептиков, в том числе, кветиапина, может возникать поздняя дискинезия, которая проявляется насильственными непроизвольными движениями и может носить необратимый характер. В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить. Симптомы поздней

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079 060220

СОГЛАСОВАН

120198

дискинезии могут усиливаться или даже возникать после прекращения приема препарата (см. раздел «Побочное действие»).

На фоне приема кветиапина может возникать акатизия, которая характеризуется неприятным чувством двигательного беспокойства и потребностью двигаться и проявляется неспособностью пациента сидеть или стоять без движения. При возникновении подобных симптомов не следует увеличивать дозу кветиапина.

Сонливость и головокружение

Во время терапии препаратом может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седация (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях с участием пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства и с депрессивным эпизодом сонливость, как правило, развивалась в течение первых трех дней терапии. Выраженность этой нежелательной реакции, в основном, была незначительной или умеренной. При развитии выраженной сонливости пациентам с депрессией в структуре биполярного расстройства и пациентам с депрессивным эпизодом 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 препаратом.

На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия и головокружение (см. раздел «Побочное действие»), обычно во время подбора дозы в начале терапии. Пациенты, особенно пожилые, должны соблюдать осторожность, чтобы избежать случайных травм (падений).

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, и другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии. У таких пациентов подбор дозы следует осуществлять медленнее. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время подбора дозы в начале терапии. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более постепенный ее подбор.

Синдром апноэ во сне

У пациентов, принимавших кветиапин, был отмечен синдром апноэ во сне. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам, получающим препараты, оказывающие угнетающее действие на центральную нервную систему, а также пациентам

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 000079-000220

СОГЛАСОВАН

120198

с факторами риска апноэ во сне (например, избыточная масса тела/ожирение, мужской пол) или с апноэ во сне в анамнезе.

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 (см. раздел «Побочное действие»).

Злокачественный нейролептический синдром

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

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

В краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях монотерапии кветиапином нечасто отмечались случаи тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) без инфекции. Сообщалось о развитии агранулоцитоза (тяжелой нейтропении, ассоциировавшейся с инфекциями) у пациентов, получавших кветиапин в рамках клинических исследований (редко), а также при пострегистрационном применении (в том числе с летальным исходом). Большинство этих случаев тяжелой нейтропении возникало через несколько месяцев 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 сниженное содержание лейкоцитов и случаи лекарственно индуцированной нейтропении в анамнезе.

Развитие агранулоцитоза отмечали и у пациентов без факторов риска. Необходимо учитывать возможность развития нейтропении у пациентов с инфекцией, особенно в случае отсутствия очевидных предрасполагающих факторов, или у пациентов с необъяснимой лихорадкой; данные случаи должны вестись в соответствии с клиническими рекомендациями.

У пациентов с количеством нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ прием кветиапина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006079-060220
СОГЛАСОВАН

120198

инфекции и контролировать уровень нейтрофилов (до превышения уровня $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия».

Применение кветиапина в комбинации с мощными индукторами микросомальных ферментов печени, такими как карбамазепин и фенитоин, способствует снижению концентрации кветиапина в плазме крови и может уменьшать эффективность терапии кветиапином.

Применение препарата у пациентов, получающих индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой индукторов микросомальных ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препараты вальпроевой кислоты).

Масса тела

На фоне приема кветиапина отмечено увеличение массы тела. Рекомендуется клиническое наблюдение пациентов в соответствии с принятыми стандартами терапии (см. раздел «Побочное действие»).

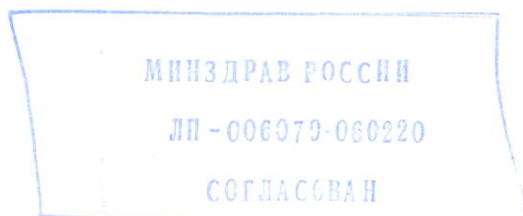
Гипергликемия

На фоне приёма кветиапина возможно развитие гипергликемии или обострения сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или комой. Рекомендуется регулярный контроль массы тела и симптомов гипергликемии, таких как полидипсия, полиурия и слабость, у пациентов, принимающих нейролептики, в том числе кветиапин. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом, пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»).

Концентрация липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов, общего холестерина ЛПНП, а также снижение концентрации ЛПВП в крови (см. раздел «Побочное действие»). Указанные изменения следует корректировать в соответствии с действующими рекомендациями.

Метаболические нарушения



120198

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 (см. раздел «Передозировка»). Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина, как и других антипсихотических препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с удлинением интервала QT в анамнезе. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTс, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Острые реакции, связанные с отменой препарата

При резкой отмене кветиапина могут наблюдаться следующие острые реакции (синдром «отмены») - тошнота, рвота, бессонница, головная боль, головокружение и раздражительность. Поэтому отмену препарата рекомендуется проводить постепенно в течение, как минимум, одной или двух недель.

Неправильное применение и злоупотребление препаратом

Были отмечены случаи неправильного применения и злоупотребления препаратом. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам при наличии в анамнезе злоупотребления алкоголем или лекарственными препаратами.

Пожилые пациенты с деменцией

Кветиапин не показан для лечения психозов, связанных с деменцией. Некоторые атипичные нейролептики в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях примерно в 3 раза увеличивали риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с деменцией. Механизм данного увеличения риска не изучен. Аналогичный риск увеличения частоты цереброваскулярных осложнений не может быть исключен для других антипсихотических лекарственных средств или других групп пациентов. Кветиапин должен использоваться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Анализ использования атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пожилых пациентов, выявил повышение уровня смертности в группе

пациентов, получавших препараты этой группы, по сравнению с группой плацебо. Два 10-недельных плацебо-контролируемых исследования кветиапина у аналогичной группы пациентов (n=710; средний возраст: 83 года; возрастной диапазон: 56-99 лет) показали, что уровень смертности в группе пациентов, принимавших кветиапин, составил 5,5 %, и 3,2 % в группе плацебо. Причины летальных исходов, отмеченных у этих пациентов, соответствовали ожидаемым для данной популяции. Не выявлено причинно-следственной связи между лечением кветиапином и риском повышения смертности у пожилых пациентов с деменцией.

Антихолинергические (мускариноподобные) эффекты

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, обладает сродством (от умеренной степени до выраженной) к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. С этим связаны нежелательные лекарственные реакции, обусловленные антихолинергическим действием кветиапина при его применении в рекомендованных дозах или в сочетании с другими препаратами, оказывающими антихолинергические эффекты, а также при передозировке. Следует соблюдать осторожность при применении кветиапина совместно с лекарственными средствами, оказывающими антихолинергические (мускариноподобные) эффекты. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с задержкой мочи или с задержкой мочи в анамнезе, клинически значимой гиперплазией предстательной железы, кишечной непроходимостью или родственными состояниями, повышенным внутриглазным давлением или узкоугольной глаукомой (см. разделы «Фармакодинамика», «Побочное действие», «Передозировка» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Нарушения со стороны печени

В случае развития желтухи прием препарата следует прекратить.

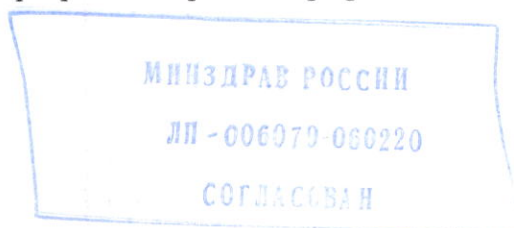
Дисфагия

Дисфагия (см. раздел «Побочное действие») и аспирация наблюдались при терапии кветиапином. Причинно-следственная связь возникновения аспирационной пневмонии с приемом кветиапина не установлена. Однако, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с риском возникновения аспирационной пневмонии.

Венозная тромбоэмболия

На фоне приема нейролептиков отмечены случаи возникновения венозной тромбоэмболии. До начала и во время терапии антипсихотическими препаратами, в том числе, кветиапином, следует оценить факторы риска и принять профилактические меры.

Панкреатит



120198

Во время клинических исследований и пострегистрационного применения были отмечены случаи развития панкреатита, однако причинная связь с приемом препарата не установлена. В пострегистрационных сообщениях указано, что у многих пациентов присутствовали факторы риска развития панкреатита, такие как повышение концентрации триглицеридов (см. подраздел «Концентрация липидов»), холелитиаз и употребление алкоголя.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006079-060220

СОГЛАСОВАН

Запор и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника (см. раздел «Побочное действие»), включая случаи с летальным исходом у пациентов группы высокого риска непроходимости кишечника, в том числе получающих множественные сопутствующие препараты, которые снижают моторику кишечника, даже при отсутствии жалоб на запор.

Кардиомиопатия и миокардит

Во время клинических исследований и пострегистрационного применения были отмечены случаи развития кардиомиопатии и миокардита, однако причинная связь с приемом препарата не установлена. Следует оценить целесообразность терапии кветиапином у пациентов с подозрением на кардиомиопатию или миокардит.

Дополнительная информация

Долгосрочная безопасность и эффективность кветиапина в качестве дополнительной терапии при лечении большого депрессивного расстройства не изучались, однако профиль безопасности и эффективности изучен при монотерапии.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

АО «ФП «Оболenskое», Российская Федерация.

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, стр. №78;

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, влд. №39, стр.1

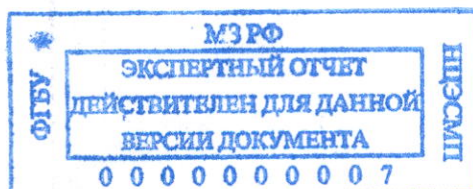
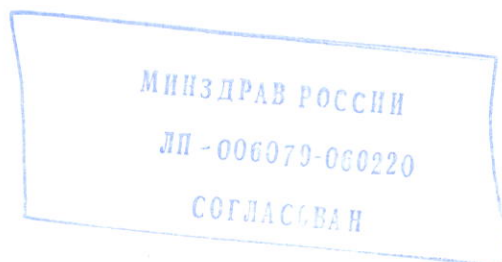
Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

Директор по регуляторике и исследованиям



Сетдекова Г.У.



120198