МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кветитекс

Регистрационный номер

Торговое наименование

Кветитекс

Международное непатентованное наименование

Кветиапин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: кветиапина фумарат 28,78 мг/115,13 мг/230,26 мг (в пересчете на кветиапин - 25 мг/100 мг/ 200 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 21,0 мг/42,0 мг/84,0 мг; лактозы моногидрат 40,92 мг/24,27 мг/48,54 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят) 7,0 мг/14,0 мг/28,0 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 1,3 мг/2,6 мг/5,2 мг, магния стеарат 1,0 мг/2,0 мг/4,0 мг;

вспомогательные вещества для оболочки: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 2,1 мг/ 4,2 мг/8,4 мг; макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) 0,6 мг/1,2 мг/2,4 мг, титана диоксид 0,29 мг/0,36 мг/1,2 мг; краситель азорубин (кармуазин) 0,01 мг/0 мг/0 мг, железа оксид желтый 0 мг/0,24 мг/0 мг.

Описание

Дозировка 25 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы со скругленными концами, с риской.

Дозировка 100 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклой формы.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002696 - 061114
СОГЛАСОВАНО

Дозировка 200 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы со скругленными концами, с риской.
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-дезалкилкветиапин (норквети апин) взаимодействуют с широким спектром нейтротрансмиттерных рецепторов головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин проявляют высокое сродство к серотониновым рецепторам типа $5HT_2$-серотониновым рецепторам и D_1- и D_2-дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к $5HT_2$-серотониновым рецепторам, чем к D_2-дофаминовым рецепторам, обуславливает клинические антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных расстройств. Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к $5HT_{1A}$-серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкветиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α_1-адренорецепторам и умеренным сродством по отношению к α_2-адренорецепторам. Кроме того кветиапин не обладает или обладает низким сродством к мускариновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкветиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов.

В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

Удельный вклад метаболита N-дезалкилкветиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен. Результаты изучения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D_2 рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических А10-дофаминэргических нейронов в сравнении с А9-нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

Эффективность

Кветиапин эффективен в отношении как позитивных, так и негативных

симптомов шизофрении.

Кветиапин эффективен в качестве монотерапии при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести. Данные о длительном применении кветиапина для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют. Данные по применению кветиапина в комбинации с вальпроатом семинатрия или препаратами лития при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести ограничены, однако данная комбинированная терапия, в целом, хорошо переносилась. Кроме того, кветиапин в дозе 300 мг и 600 мг эффективен у пациентов с биполярным расстройством I и II типа от умеренной до выраженной степени тяжести. При этом эффективность кветиапина при приеме в дозе 300 мг и 600 мг в сутки сопоставима.

Кветиапин эффективен у пациентов с шизофренией и манией при приеме препарата 2 раза в сутки, несмотря на то, что период полувыведения кветиапина составляет около 7 часов. Воздействие кветиапина на рецепторы типа $5HT_2$- и D_2-рецепторы продолжается до 12 часов после приема препарата.

При приеме кветиапина с титрованием дозы при шизофрении частота ЭПС и сопутствующего применения м-холиноблокаторов была сопоставима с таковой при приеме плацебо. При назначении кветиапина в фиксированных дозах от 75 до 750 мг/сутки пациентам с шизофренией частота возникновения ЭПС и необходимость сопутствующего применения м-холиноблокаторов не увеличивались.

При применении кветиапина в дозах до 800 мг/сутки для лечения маниакальных эпизодов от умеренной до выраженной степени тяжести как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами лития или вальпроатом семинатрия, частота ЭПС и сопутствующего применения м-холиноблокаторов была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

Фармакокинетика

При приеме внутрь 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-дезалкилкветиапина составляет 35% от таковой кветиапина. Период полувыведения кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 и 12 часов, соответственно. Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкветиапина линейная, 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/1,73м^2), 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 корректировки дозы.

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. Менее 5% кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменённом виде почками или с фекалиями.

Установлено, что CYP3A4 является ключевым изоферментом метаболизма кветиапина, опосредованного цитохромом P_{450}. N-дезалкилкветиапин образуется с участием изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам системы цитохрома P_{450} 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 P_{450}.

Показания к применению

Для лечения шизофрении.

Для лечения маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства.

Для лечения депрессивных эпизодов от средней до выраженной степени тяжести в структуре биполярного расстройства.

Препарат не показан для профилактики маниакальных и депрессивных эпизодов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, в том числе, лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция и непереносимость галактозы.

Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P_{450}, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеазы ВИЧ (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 препарата у пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

С осторожностью

У пациентов с кардиоваскулярными 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. В виду чего, препарат можно применять при беременности 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 побочных реакций разной степени выраженности и длительности. Включая ЭПС и/ил 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 кормления во время приема кветиапина.

Способ применения и дозы

Препарат может применяться независимо от приёма пищи.

Взрослые

Лечение шизофрении

Препарат 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/сутки. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 150 до 750 мг/сутки.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства

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

Препарат 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/сутки. Обычно эффективная доза составляет от 400 до 800 мг/сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

Лечение депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства.

Препарат 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/сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 600 мг.

Антидепрессивный эффект кветиапина был подтвержден при применении его в дозе 300 и 600 мг/сутки. При краткосрочной терапии эффективность кветиапина в дозах 300 и 600 мг/сутки была сопоставимой (см. раздел «Фармакодинамика»).

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов начальная доза препарата составляет 25 мг/сутки. 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 препарата у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию с дозы 25 мг/сутки и увеличивать дозу ежедневно на 25-50 мг до достижения эффективной дозы.

Побочное действие

Наиболее частые нежелательные реакции при применении кветиапина (≥10%): сонливость, головокружение, 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, снижение концентрации гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и очень редко (<1/10000 случаев). Нежелательные реакции, частоту развития которых не представляется возможным оценить по доступным данным, имеют обозначение «частота неизвестна».

Со стороны центральной нервной системы: очень часто – головокружение[1,4,17], сонливость[2,17], головная боль, экстрапирамидные симптомы[1,13] часто – дизартрия, необычные и кошмарные сновидения, повышение аппетита; нечасто – судороги[1], синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия[1], обморок[1,4,17]; редко – сомнамбула и схожие явления.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – сухость во рту; часто – запор, диспепсия, рвота[21]; нечасто – дисфагия[1,8]; редко – непроходимость кишечника/илеус.

Со стороны системы кроветворения: часто – лейкопения[1,25]; частота неизвестна – нейтропения[1].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – тахикардия[1,4], сердцебиение[19], ортостатическая гипотензия[1,4,17]; нечасто – брадикардия[26].

Со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка[19]; нечасто – ринит.

Со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; очень редко – анафилактические реакции[6].

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - задержка мочи.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – желтуха[6]; очень редко – гепатиты[6].

Со стороны репродуктивной системы: редко – приапизм, галакторея.

Метаболические нарушения: очень редко – сахарный диабет[1,5,6].

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – ангионевротический отек[6], синдром Стивенса-Джонсона[6].

Изменения лабораторных и инструментальных показателей: очень часто – повышение концентрации триглицеридов[1,11], общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП)[1,12], снижение концентрации холестерина ЛПВП[1,18], увеличение массы тела[9], снижение концентрации гемоглобина[23]; часто – повышение активности АЛТ[3], повышение активности ГГТ[3], снижение количества нейтрофилов[1,22], повышение количества эозинофилов[24], гипергликемия[1,7], повышение концентрации пролактина в сыворотке крови[16], снижение концентрации общего и свободного Т4[20], снижение концентрации

общего Т3[20], повышение концентрации ТТГ[20]; нечасто – повышение активности АСТ[3], тромбоцитопения[14], удлинение интервала QT[1,13], снижение концентрации свободного Т3[20]; редко – повышение активности креатинфосфокиназы[15], агранулоцитоз[27].

Общие расстройства: очень часто – синдром «отмены»[1,10]; часто – незначительно выраженная астения, раздражительность, периферические отеки, лихорадка; редко-злокачественный нейролептический синдром[1], гипотермия; частота неизвестна – синдром «отмены» у новорожденных[28].

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 измерении 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 постмаркетингового наблюдения.

7. Повышение концентрации глюкозы крови натощак ≥ 126 мг/дл (≥ 7,0 ммоль/л) или глюкозы крови после приема пищи ≥ 200 мг/дл (≥ 11,1 ммоль/л) хотя бы при однократном определении.

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 не менее чем на 7%. 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 (≥ 2,258 ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 150 мг/дл (≥ 1,694 ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном

определении.

12. Повышение концентрации общего холестерина ≥ 240 мг/дл (≥ 6,2064 ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 200 мг/дл (≥ 5,172 ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении.

13. См. далее по тексту Инструкции.

14. Снижение количества тромбоцитов ≤ 100 × 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 (≥869,56 пмоль/л) у мужчин; >30 мкг/л (≥ 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 Т4, свободного Т4, общего Т3, свободно Т3 до значений <80 % от нижней границы нормы (пмоль/л) при измерении в любое время. Изменение концентрации ТТГ > 5мМЕл/л при измерении в любое время.

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 ≥ 1,5×10^9/л случаи нейтропении (количество нейтрофилов < 1,5×10^9/л) отмечены у 1,9% пациентов в группе плацебо. Снижение количества нейтрофилов ≥ 0,5, но <1,0×10^9/л отмечалось с частотой 0,2% в группе кветиапина и плацебо. Снижение количества нейтрофилов <0,5×10^9/л хотя бы при однократном определении отмечено у 0,21 % пациентов в группе кветиапина против 0% группы плацебо.

23. Снижение концентрации гемоглобина ≤ 13г/дл у мужчин и ≤ 12 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 исследования снижение концентрации

гемоглобина ≤ 13г/дл у мужчин и ≤ 12г/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 $\geq 1\times10^9$/л при измерении в любое время.

25. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследования. Снижение количества лейкоцитов $\geq 3\times10^9$/л при измерении в любое время.

26. Может развиться в момент или вскоре после начала терапии и сопровождаться 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, принимающих участие во всех клинических исследованиях кветиапина, у которых отмечалась тяжелая нейтропения (< $0,5\times10^9$/л) в сочетании с инфекциями.

28. См. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

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

Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях у взрослых пациентов с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства была сопоставима в группе кветиапина и плацебо (пациенты с шизофренией: 7,8% в группе кветиапина и 8,0% в группе плацебо; мании в структуре биполярного расстройства: 11,2% в группе кветиапина и 11,4% в группе плацебо).

Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях у взрослых пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства в группе кветиапина составила 8,9%, в группе плацебо – 3,8%. При этом частота отдельных симптомов ЭПС (таких как акатизия, экстрапирамидные расстройства, тремор, дискинезия, дистония, беспокойство, непроизвольные сокращения мышц, психомоторное возбуждение и мышечная ригидность), как правило, была низкой и не превышала 4% в каждой из терапевтических групп. В долгосрочных клинических исследованиях кветиапина при шизофрении и биполярном расстройстве частота ЭПС была сопоставима в группах кветиапина и плацебо.

На фоне терапии кветиапином может отмечаться небольшое дозозависимое снижение концентрации гормонов щитовидной железы. Частота потенциально клинически значимых изменений концентрации гормонов щитовидной железы в краткосрочных клинических исследованиях для общего Т4 составила 3,4% в группе кветиапина и 0,6% в группе плацебо; для свободного Т4 – 0,7% в группе кветиапина против 0,1 % в группе плацебо; для общего Т3 – 0,54% в группе кветиапина против 0,0% в группе плацебо; для свободного Т3 – 0,2% в группе кветиапина против 0,0% в группе плацебо. Изменение концентрации ТТГ отмечено с частотой 3,2 % в группе кветиапина и 2,7% в группе плацебо. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии частота потенциально клинически значимых изменений концентрации Т3 и ТТГ составила 0,0% в группе кветиапина и плацебо; для Т4 и ТТГ составила 0,1% в группе кветиапина против 0,0% в группе плацебо. Данные изменения, как правило, не связаны с клинически выраженным гипотиреозом. Максимальное снижение общего и свободного Т4 зарегистрировано на 6-ой неделе терапии кветиапином, без дальнейшего снижения концентрации гормонов при длительном лечении. Практически во всех случаях концентрация общего и свободного Т4 возвращалась к исходному уровню после прекращения терапии кветиапином, независимо от длительности лечения. Концентрация тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) при измерении у 8 пациентов оставалась неизменной.

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили другие нежелательные реакции не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу****.*

Передозировка

Симптомы

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 постмаркетинговом 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.

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. Опубликованы сообщения о развитии тяжелых нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы, в том числе комы и делирия, после внутривенного введения физостигмина (в дозе 1-2 мг) под постоянным контролем ЭКГ.

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

Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и назначение 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с другими препаратами, воздействующими на центральную нервную систему, а также с алкоголем. Изофермент цитохрома P_{450} (CYP) 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома P_{450}. У здоровых добровольцах одновременное 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 одновременное применение кветиапина и ингибиторов изофермента цитохрома CYP3A4 противопоказано. Также не рекомендовано принимать кветиапин вместе с грейпфрутовым соком.

В фармакокинетическом исследовании с многократным приемом кветиапина 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. Одновременное применение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450%) повышением клиренса кветиапина. Применение кветиапина пациентам, получающим индукторы ферментной системы 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 CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор 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 семинатрия и кветиапина.

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)

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

По данным клинических исследований у пациентов с депрессией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 3,0% для кветиапина и 0% для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 1,8% для кветиапина и 1,8% для плацебо для пациентов старше 25 лет.

Другие психические расстройства, для терапии которых назначается кветиапин, также связанны с повышенным риском событий, связанных с суицидом. Кроме того, такие состояния могут быть коморбидным 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. 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»).

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, так и для плацебо.

В этих исследованиях у пациентов с шизофренией риск развития событий, связанных с суицидом, составил 1,4% для кветиапина и 1,6% для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 0,8% для кветиапина и 1,1% для пациентов старше 25 лет; 1,4% для кветиапина и 1,3% для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

У пациентов с манией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 0% для кветиапина и 0% для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 1,2% для кветиапина и 1,2% для плацебо у пациентов старше 25 лет; 1,0% для кветиапина и 0% для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

Сонливость

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, сонливость, как правило, развивалась в течение первых трех дней терапии. Выраженность этого побочного эффекта, в основном, была незначительной или умеренной. 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 препаратом.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, и другими состояниями,

предрасполагающими к гипотензии. На фоне терапии кветиапином 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.

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»).

Экстрапирамидные симптомы

Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приёме кветиапина по поводу депрессивных эпизодов по сравнению с плацебо (см. раздел «Побочное действие»).

Поздняя дискинезия

В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить (см. раздел «Побочное действие»).

Злокачественный нейролептический синдром

На фоне приема антипсихотических лекарственных средств, 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 препарат и провести соответствующее лечение.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

В краткосрочных плацебо контролируемых клинических исследованиях монотерапии кветиапином нечасто отмечались случаи тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9$/л) без инфекции. Сообщалось о развитии агранулоцитоза (тяжелой нейтропении, ассоциировавшейся с инфекциями) у пациентов, получавших кветиапин в рамках клинических исследований (редко), а также при постмаркетинговом 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 пониженное количество 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 × 10^9/л прием кветиапина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и контролировать уровень нейтрофилов (до превышения уровня 1,5 × 10^9/л).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 препаратом.

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 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, препараты вальпроевой кислоты).

Также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Гипергликемия

На фоне приёма кветиапина возможно развитие гипергликемии или обострения сахарного диабета, у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»).

Содержание липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов и холестерина, а также снижение концентрации ЛПВП (см. раздел «Побочное действие»).

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 (см. раздел «Передозировка»). Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина, как и других антипсихотических препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ранее отмечавшимся удлинением интервала QT. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTc, 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»).

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.

Пожилые пациенты с деменцией

Препарат 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. Препарат 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. Кроме того, 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.

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.

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.

Панкреатит

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

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.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания

Вследствие воздействия на центральную нервную систему, кветиапин может влиять на скорость психомоторных реакций и вызывать сонливость. Поэтому в период лечения

препаратом пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами, работать с механизмами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, пока не будет установлена индивидуальная переносимость терапии.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 100 мг и 200 мг.

По 10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 6, 10 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия,

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Производитель

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия,

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39.

Тел./факс: (4967) 36-01-07

Организация, принимающая претензии

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия,

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Тел./факс: (4967) 36-01-07

www.obolensk.ru

ЗАО "ОФП "Оболенское" * Закрытое акционерное общество * ОГРН 1025007748900 * ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ "ОБОЛЕНСКОЕ" * ИНН 5077009710

Директор по регистрации **Сетдекова Г.У.**