

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Кветиапин – ВЕРТЕКС, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кветиапин – ВЕРТЕКС, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кветиапин – ВЕРТЕКС, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кветиапин – ВЕРТЕКС, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кветиапин.

Кветиапин – ВЕРТЕКС, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 28,782 мг кветиапина фумарата (кветиапина гемифумарата) (в пересчете на кветиапин – 25,0 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.3 и 4.4).

Кветиапин – ВЕРТЕКС, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 115,130 мг кветиапина фумарата (кветиапина гемифумарата) (в пересчете на кветиапин – 100,0 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.3 и 4.4).

Кветиапин – ВЕРТЕКС, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 230,260 мг кветиапина фумарата (кветиапина гемифумарата) (в пересчете на кветиапин – 200,0 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.3 и 4.4).

Кветиапин – ВЕРТЕКС, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 345,390 мг кветиапина фумарата (кветиапина гемифумарата) (в пересчете на кветиапин – 300,0 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Кветиапин – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

- шизофрении;
- маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства;
- депрессивных эпизодов от средней до выраженной степени тяжести в структуре биполярного расстройства.

Кветиапин – ВЕРТЕКС не показан для профилактики маниакального и депрессивного эпизодов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режимы дозирования, предусмотренные для разных показаний, различаются. Поэтому в обязательном порядке следует предоставлять пациентам информацию о режиме дозирования препарата при их заболевании.

Режим дозирования

Лечение шизофрении

Кветиапин назначают два раза в сутки. Суточная доза для первых 4 дней терапии составляет: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг. Начиная с 4-го дня доза должна титроваться до эффективной, обычно в пределах от 300 до 450 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 150 до 750 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства

Кветиапин применяется в качестве монотерапии или в качестве адъювантной терапии для стабилизации настроения. Кветиапин назначают два раза в сутки. Суточная доза для первых 4-х дней терапии составляет: 1-й день – 100 мг, 2-й день – 200 мг, 3-й день – 300 мг, 4-й день – 400 мг. В дальнейшем, к 6-му дню терапии, суточная доза может быть увеличена до 800 мг. Увеличение суточной дозы не должно превышать 200 мг в день. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости, доза может варьировать в пределах от 200 до 800 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

Лечение депрессивных эпизодов от средней до выраженной степени тяжести в структуре биполярного расстройства

Кветиапин назначают один раз в сутки на ночь. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг.

Рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 600 мг. Антидепрессивный эффект препарата был подтвержден при использовании его в дозе 300 и 600 мг/сут. При краткосрочной терапии эффективность препарата в дозах 300 и 600 мг/сут была сопоставимой.

У некоторых пациентов клинический эффект может наблюдаться при приеме препарата в суточной дозе 600 мг. Кветиапин в дозах, превышающих 300 мг в сутки, должен назначаться врачами, имеющими опыт лечения биполярного расстройства. В клинических исследованиях кветиапина была показана возможность снижения дозы до минимальной – 200 мг в сутки – при плохой переносимости препарата у отдельных пациентов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Как и другие антипсихотические средства, кветиапин следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста, особенно в начале лечения. Может потребоваться более медленное титрование дозы, а суточная терапевтическая доза у пациентов пожилого возраста ниже, чем у молодых пациентов.

У пациентов пожилого возраста начальная доза кветиапина составляет 25 мг/сут. Дозу следует увеличивать ежедневно на 25–50 мг с учетом индивидуальной переносимости и клинического ответа до достижения эффективной дозы, которая, вероятно, будет меньше, чем у молодых пациентов. Среднее значение плазменного клиренса кветиапина у пациентов пожилого возраста на 30–50 % ниже по сравнению с пациентами более молодого возраста. Эффективность и безопасность препарата у пациентов старше 65 лет с депрессивными эпизодами в структуре биполярного расстройства не оценивались.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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 25 мг/сут и увеличивать дозу ежедневно на 25–50 мг до достижения эффективной дозы.

Дети

Безопасность и эффективность Кветиапин – ВЕРТЕКС у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Кветиапин – ВЕРТЕКС не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Несмотря на то, что эффективность и безопасность препарата у детей и подростков в возрасте 10–17 лет изучались в клинических исследованиях, применение препарата у

пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кветиапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с ингибиторами изоферментов цитохрома P450, включая противогрибковые средства-производные азола, эритромицин, кларитромицин, нефадозон, ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (см. раздел 4.5.);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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. Следует предупреждать пациентов (особенно относящихся к группе повышенного риска суицида) и их попечителей о необходимости контроля клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, необычного изменения в поведении и необходимости немедленно обратиться к врачу в случае их появления.

По данным 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 соответственно у пациентов старше 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. Проведенный FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, 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 использовался кветиапин (см. раздел 5.1.).

По данным краткосрочных 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).

В этих исследованиях 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 старше 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 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 старше 25 лет; 1,0% (2/193) для кветиапина и 0% (0/90) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

Сонливость

Во время терапии кветиапином может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седация (см. раздел 4.8.). В клинических исследованиях с участием пациентов с

депрессией в структуре биполярного расстройства, сонливость, как правило, развивалась в течение первых трех дней терапии. Выраженность данной нежелательной реакции (НР) 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-х недель с момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии кветиапином.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями и другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. Ортостатическая гипотензия и связанное с ней головокружение могут повышать риск случайной травмы (падения), особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока они не адаптируются к данным потенциальным НР. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.

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

Судорожные приступы

Не выявлено различий в частоте развития судорог у пациентов, принимавших кветиапин, и у пациентов, принимавших плацебо. Однако, как и при терапии другими антипсихотическими лекарственными средствами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе (см. раздел 4.8.).

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приеме кветиапина по поводу депрессивных эпизодов по сравнению с плацебо (см. раздел 4.8.). На фоне приема кветиапина может возникать акатизия, которая характеризуется неприятным чувством двигательного беспокойства, потребностью двигаться и проявляется неспособностью пациента сидеть или стоять без

движения. При возникновении подобных симптомов не следует увеличивать дозу кветиапина.

Поздняя дискинезия

В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить (см. раздел 4.8.). Симптомы поздней дискинезии могут усиливаться или даже возникать после прекращения приема препарата.

Злокачественный и нейролептический синдром

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе, кветиапина, может развиваться злокачественный нейролептический синдром (см. раздел 4.8.). 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 нейтропии (количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) без инфекции. Сообщалось о развитии агранулоцитоза (тяжелая нейтропения, ассоциированная 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 нейтропии 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 нейтропии является предшествующее пониженное количество лейкоцитов и случаи лекарственно-индуцированной нейтропии в анамнезе.

Развитие агранулоцитоза отмечали и у пациентов без факторов риска. Необходимо учитывать возможность развития нейтропии 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 инфекции и контролировать уровень нейтрофилов (до превышения уровня $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами (см. также раздел 4.5.)

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 Кветиапин. Назначение препарата Кветиапин пациентам, получающим индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в 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, препараты вальпроевой кислоты).

Гипергликемия

На фоне приема кветиапина возможно развитие гипергликемии или обострения сахарного диабета (в ряде случаев – с развитием кетоацидоза или комы, в том числе с летальным исходом) у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Рекомендуются наблюдение за пациентами, получающими кветиапин и другие нейролептики, для выявления возможных симптомов гипергликемии, таких как полиурия (увеличение количества выделяемой мочи), полидипсия (патологически усиленная жажда), полифагия (повышенный аппетит) и слабость. Также рекомендуется наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета для выявления возможного ухудшения контроля гликемии (см. раздел 4.8.). Следует регулярно контролировать массу тела.

Концентрация липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови (см. раздел 4.8.).

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 кветиапина (см. раздел 4.9.). Следует соблюдать осторожность при назначении как кветиапина, так 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 QTс, другими нейрорепрессантами, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомagneмией (см. раздел 4.5.).

Кардиомиопатия и миокардит

В ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде были отмечены случаи развития кардиомиопатии и миокардита, однако причинная связь с приемом кветиапина не установлена. Следует оценить целесообразность терапии кветиапином у пациентов с подозрением на кардиомиопатию или миокардит.

Тяжелые кожные НР

При применении кветиапина сообщалось о развитии тяжелых кожных НР, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформную эритему и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые являются потенциально угрожающими жизни нежелательными лекарственными реакциями. Тяжелые кожные НР обычно проявляются в виде одним или несколькими из следующих симптомов: обширная кожная сыпь, которая может быть зудящей или сопровождаться появлением пустул, эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и потенциальная эозинофилия или нейтрофилия. При возникновении тяжелых кожных НР прием кветиапина следует прекратить.

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 кветиапином. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам при наличии в анамнезе злоупотребления алкоголем или лекарственными препаратами.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Препарат Кветиапин не показан для лечения психозов, связанных с деменцией. Некоторые атипичные нейрорепрессанты 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 Кветиапин должен применяться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта. Анализ применения атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пациентов пожилого возраста, 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.

Антихолинергические (мускариноподобные) эффекты

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, обладает сродством (от умеренной степени до выраженной) к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. С этим связаны НР, 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 закрытоугольной глаукомой (см. разделы, 4.5., 4.8., 4.9., 5.1.).

Нарушения со стороны печени

В случае развития желтухи прием кветиапина следует прекратить.

Дисфагия

Дисфагия (см. раздел 4.8.) 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 нейрорептиков отмечены случаи возникновения венозной тромбоэмболии. Поскольку у пациентов, принимающих нейрорептики, часто встречаются факторы риска венозной тромбоэмболии, до начала и во время терапии антипсихотическими препаратами, в том числе кветиапином, следует оценить факторы риска и принять профилактические меры.

Запор и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника (см. раздел 4.8.), 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 в пострегистрационном периоде 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 «Содержание липидов»), холелитиаз и употребление алкоголя.

Дополнительная информация

Данные об одновременном применении кветиапина с дивальпроатом или литием при острых маниакальных эпизодах легкой или средней степени тяжести ограничены. Отмечены хорошая переносимость этой комбинированной терапии и аддитивный эффект на 3-й неделе терапии.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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

Кветиапин 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 кветиапина некоторые нежелательные реакции (повышение аппетита, повышение концентрации пролактина в сыворотке крови, рвота, насморк и обморок) у детей и подростков наблюдали с большей частотой, чем у взрослых пациентов.

Некоторые нежелательные реакции (ЭПС) у детей и подростков могут иметь разные последствия по сравнению со взрослыми пациентами. 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 и подростков с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства частота развития ЭПС была выше при применении кветиапина по сравнению с плацебо.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Следует соблюдать осторожность при совместном применении кветиапина с другими препаратами, обладающими антихолинергическими (мускариноподобными) эффектами (см. раздел 4.4).

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. Также не рекомендовано принимать кветиапин вместе с грейпфрутовым соком.

В фармакокинетическом исследовании с многократным приемом кветиапина до или одновременно с приемом карбамазепина показано значительное повышение клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшение 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 крови и может снижать эффективность терапии кветиапином. Совместное применение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальной системы 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 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, 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 совместном 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, удлиняющих интервал 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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 НР 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.

Лактация

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

Фертильность

Влияние кветиапина на фертильность у человека не оценивалось. Эффекты, связанные с повышенным уровнем пролактина, наблюдались у крыс, хотя они не имеют прямого отношения к человеку

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Вследствие воздействия на ЦНС, кветиапин может влиять на скорость психомоторных реакций и вызывать сонливость. Поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется работать с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, в том числе не рекомендуется управление транспортными средствами, пока не будет установлена индивидуальная переносимость терапии.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые НР кветиапина ($\geq 10\%$) – сонливость, головокружение, сухость слизистой оболочки рта, синдром «отмены», повышение концентрации триглицеридов, общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП), снижение концентрации холестерина ЛПВП, увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и ЭПС.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно). НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов.

Класс системы органов	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Снижение концентрации гемоглобина ²²
Часто	Лейкопения ^{1,28} , снижение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов ²⁷
Нечасто	Нейтропения ¹ , тромбоцитопения, анемия, снижение количества тромбоцитов ¹³
Редко	Агранулоцитоз ²⁶
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности (включая аллергические кожные реакции)
Очень редко	Анафилактические реакции ⁵
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Часто	Гиперпролактинемия ¹⁵ , снижение концентрации общего и свободного тироксина (Т4) ²⁴ , снижение концентрации общего трийодтиронина (Т3) ²⁴ , повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) ²⁴
Нечасто	Снижение концентрации свободного Т3 ²⁴ , гипотиреоз ²¹
Очень редко	Нарушение секреции антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Повышение концентраций триглицеридов в сыворотке крови ^{10,30} , повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП) ^{11,30} , снижение концентрации холестерина ЛПВП ^{17,30} , увеличение массы тела ^{8,30}
Часто	Повышение аппетита, повышение концентрации глюкозы до уровня гипергликемии ^{6,30}
Нечасто	Гипонатриемия ^{1,9} , сахарный диабет ^{1,5} , ухудшение течения уже имеющегося сахарного диабета
Редко	Метаболический синдром ²⁹
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Необычные и кошмарные сновидения,

	суицидальные намерения и суицидальное поведение ²⁰
Редко	Сомнамбулизм и связанные с ним явления, такие как речь во сне и расстройство пищевого поведения во сне
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головокружение ^{4,16} , головная боль, сонливость ^{2,16} , ЭПС ^{1,21}
Часто	Дизартрия
Нечасто	Судороги ¹ , синдром «беспокойных ног», поздняя дискинезия ^{1,5} , обморок ^{4,16} , спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия ⁴ , сердцебиение ²³
Нечасто	Брадикардия ³² , удлинение интервала QT ^{1,12,18}
Частота неизвестна	Кардиомиопатия и миокардит
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Ортостатическая гипотензия ^{4,16}
Редко	Венозная тромбоэмболия ¹
Частота неизвестна	Инсульт ³³
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка ²³
Нечасто	Ринит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Сухость во рту
Часто	Диспепсия, запор, рвота ²⁵
Нечасто	Дисфагия ⁷
Редко	Кишечная непроходимость/илеус, панкреатит ¹
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) ³ , гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) ³
Нечасто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови ³
Редко	Желтуха ⁶ , гепатит

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко	Ангионевротический отек ⁵ , синдром Стивенса-Джонсона ⁵
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), кожный васкулит
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень редко	Рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Задержка мочи
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>	
Частота неизвестна	Синдром «отмены» у новорожденных ³¹
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Сексуальная дисфункция
Редко	Приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушение менструального цикла
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Синдром «отмены» (абстиненции) ^{1,9}
Часто	Легкая астения, периферические отеки, раздражительность, лихорадка
Редко	Злокачественный нейролептический синдром ¹ , гипотермия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Редко	Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови ¹⁴

1. См. раздел 4.4.
2. Сонливость, особенно возникает в течение первых 2-х 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 АСТ, АЛТ и 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 при титровании дозы (см. раздел 4.4.).

5. Оценка частоты данной НР проводилась на основании результатов пострегистрационного наблюдения.

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

7. Более высокая частота дисфагии на фоне кветиапина по сравнению с плацебо была отмечена только у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.

8. Повышение исходной массы тела на 7% и более. В основном возникает в начале терапии у взрослых.

9. 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 кветиапина.

10. 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 применении.

11. 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 применении. Очень часто наблюдалось повышение концентрации холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л). Среднее значение данного изменения у этих пациентов составило 41,7 мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).

12. См. далее по тексту.

13. Снижение количества тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, хотя бы при однократном определении.

14. По данным сообщений о нежелательных явлениях повышения активности КФК, не ассоциированного со злокачественным нейролептическим синдромом, в клинических исследованиях.

15. 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 при определении в любой момент.

16. Может приводить к падению.

17. Снижение концентрации холестерина ЛПВП <40 мг/дл ($<1,03$ ммоль/л) у мужчин и <50 мг/дл ($<1,29$ ммоль/л) у женщин при определении в любой момент.
18. Частота изменения интервала QTc от < 450 мсек до ≥ 450 мсек с удлинением ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина среднее изменение интервала QTc до клинически значимого уровня и частота этого изменения в группе кветиапина и группе плацебо не различались.
19. Изменение от > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л хотя бы однократно.
20. Случаи суицидальных намерений и суицидального поведения были отмечены во время терапии кветиапином или вскоре после ее прекращения (см. раздел 4.4).
21. См. раздел 5.1.
22. Снижение концентрации гемоглобина ≤ 13 г/дл ($8,07$ ммоль/л) у мужчин и ≤ 12 г/дл ($7,45$ ммоль/л) у женщин, хотя бы при однократном определении, отмечалось у 11% пациентов на фоне приема кветиапина во всех клинических исследованиях, включая длительную терапию в открытом периоде У этих пациентов среднее максимальное снижение концентрации гемоглобина в любой момент исследования составило $-1,50$ г/дл.
23. Данные НР часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и (или) сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной систем.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от нормального исходного содержания, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего Т4, свободного Т4, общего Т3, свободного Т3 до значений $<80\%$ от нижней границы нормы (пмоль/л) при измерении в любое время. Изменение концентрации ТТГ >5 мМЕд/л при определении в любое время.
25. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет).
26. На основании изменения количества нейтрофилов от $\geq 1,5 \times 10^9$ /л от исходных значений до $< 0,5 \times 10^9$ /л в любой момент во время терапии и пациентов с тяжелой нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9$ /л) и инфекцией во всех клинических исследованиях кветиапина (см. раздел 4.4).
27. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Повышение количества эозинофилов $>1 \times 10^9$ /л при измерении в любое время.
28. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Снижение количества лейкоцитов $\leq 3 \times 10^9$ /л при измерении в любое время.

29. На основании сообщений о нежелательных явлениях «метаболический синдром» во всех клинических исследованиях кветиапина.
30. У некоторых пациентов в клинических исследованиях отмечалось ухудшение более чем одного метаболического показателя, таких как масса тела, концентрация глюкозы в крови и показатели липидного обмена (см. раздел 4.4).
31. См. раздел 4.6.
32. Может развиваться в момент или вскоре после начала терапии и сопровождаться гипотензией и (или) обмороком. Частота установлена на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных НР во всех клинических исследованиях кветиапина.
33. На основании результатов одного ретроспективного нерандомизированного эпидемиологического исследования.

Удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и двунправленная желудочковая тахикардия считаются НР, присущими нейролептикам. Тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром были зарегистрированы на фоне терапии кветиапином.

Дети

У детей и подростков возможны те же нежелательные реакции, что и у взрослых пациентов (описаны выше). В таблице 2 приведены нежелательные реакции, которые возникают чаще у детей и подростков в возрасте 10–17 лет, чем у взрослых пациентов, а также нежелательные реакции, которые не были выявлены у взрослых пациентов.

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

Таблица 2. Нежелательные реакции при терапии кветиапином, которые отмечались у детей и подростков чаще, чем у взрослых, а также нежелательные реакции, которые не были выявлены у взрослых пациентов

Системно-органный класс	Очень часто	Часто
Эндокринные нарушения	Повышение концентрации пролактина ¹	
Нарушения метаболизма и питания	Повышение аппетита	
Нарушения со стороны нервной системы	ЭПС ³	Обморок
Нарушения со стороны сосудов	Повышение	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто
	артериального давления ²	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Ринит
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Раздражительность ³

1. Повышение концентрации пролактина у пациентов 20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у мужчин; >26 мкг/л ($\geq 1130,428$ пмоль/л) у женщин при определении в любой момент. Повышение концентрации пролактина >100 мкг/л отмечалось менее чем у 1 % пациентов.
2. На основании изменений выше клинически значимых границ (на основании адаптированных критериев Национального Института Здравоохранения, NIH) или повышение систолического артериального давления >20 мм рт. ст и диастолического артериального давления >10 мм рт. ст при измерении в любое время в двух краткосрочных (3–6 недель) плацебо-контролируемых исследованиях у детей и подростков.
3. Примечание: частота соответствует частоте, наблюдаемой у взрослых пациентов, но может иметь различные клинические последствия у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. 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 исследовании. 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 побочных эффектов при передозировке может увеличиваться (см. раздел 4.4).

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.

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 разрешении тяжелых НР со стороны ЦНС, в том числе комы и делирия, после внутривенного введения физостигмина (в дозе 1 – 2 мг) под постоянным контролем электрокардиографии.

В случае возникновения рефрактерной гипотензии при передозировке кветиапином лечение следует осуществлять путем внутривенного введения жидкости и/или симпатомиметических 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), 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины.

Код АТХ: N05AH04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Кветиапин является атипичным антипсихотическим средством. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкетиапин (норкетиапин) взаимодействуют с широким спектром нейротрансмиссивных рецепторов головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин проявляют высокое сродство к 5HT₂-серотониновым, 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 побочных эффектов. Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к 5HT_{1A}-серотониновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкетиапин проявляет высокое сродство к обоим. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в отношении 5HT_{1A}-серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкетиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин 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-дезалкилкетиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, с которыми могут быть связаны антихолинергические (мускариноподобные) эффекты.

В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

Удельный вклад метаболита N-дезалкилкетиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен.

Результаты изучения 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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, семинарией 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 5HT₂- и D₂-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/сут пациентам с шизофренией частота возникновения ЭПС и необходимость сопутствующего применения м-холиноблокаторов не увеличивались.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина.

Распределение

Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилкетиапина составляет 35 % от таковой кветиапина.

Биотрансформация

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

изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкетиапин) 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/сут.

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

Поскольку кветиапин интенсивно метаболизируется в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации кветиапина, что требует корректировки дозы.

Элиминация

Период полувыведения кветиапина и N-дезалкилкетиапина составляет около 7 и 12 часов соответственно.

Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкетиапина 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/1,73 м²), 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-дезалкилкетиапина плазмы выводятся почками. Приблизительно 73 % кветиапина выводится почками и 21 % – через кишечник. Менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками или через кишечник.

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

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкетиапин) 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, наблюдаемой при обычно используемой эффективной дозировке 300 – 800 мг/сут.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А)

Повидон К-30

Тальк

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000).

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

5, 10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной светозащитной и фольги алюминиевой.

1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток, 3 контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 6 контурных ячейковых упаковок по 5 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кветиапин – ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.