

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

Кветиапин Канон Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Кветиапин Канон Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Кветиапин Канон Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Кветиапин Канон Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кветиапин.

Кветиапин Канон Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 172,69 мг кветиапина фумарата (кветиапина гемифумарата) в пересчете на 150 мг кветиапина.

Кветиапин Канон Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 230,26 мг кветиапина фумарата (кветиапина гемифумарата) в пересчете на 200 мг кветиапина.

Кветиапин Канон Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 345,38 мг кветиапина фумарата (кветиапина гемифумарата) в пересчете на 300 мг кветиапина.

Кветиапин Канон Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 460,51 мг кветиапина фумарата (кветиапина гемифумарата) в пересчете на 400 мг кветиапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрия цитрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Кветиапин Канон Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На поперечном разрезе – ядро почти белого цвета.

Кветиапин Канон Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На поперечном разрезе – ядро почти белого цвета.

Кветиапин Канон Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На поперечном разрезе – ядро почти белого цвета.

Кветиапин Канон Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На поперечном разрезе – ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кветиапин Канон Пролонг показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет. Шизофрения, включая:

- профилактику рецидивов у стабильных пациентов.

Биполярные расстройства, включая:

- умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды в структуре биполярного расстройства;
- тяжелые эпизоды депрессии в структуре биполярного расстройства;
- профилактику рецидивов биполярных расстройств у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства.

Депрессивный эпизод:

- комбинированная терапия при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Препарат Кветиапин Канон Пролонг следует принимать не менее чем за 1 час до приема пищи.

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

Лечение эпизодов депрессии в структуре биполярного расстройства

Препарат Кветиапин Канон Пролонг следует принимать перед сном.

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

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

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

Комбинированная терапия депрессивного эпизода при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом

Препарат Кветиапин Канон Пролонг следует принимать перед сном.

Следует применять минимальную эффективную дозу, начиная терапию с 50 мг в сутки.

Суточная доза составляет: 1-е и 2-е сутки – 50 мг, 3-и и 4-е сутки – 150 мг. Увеличение дозы со 150 мг в сутки до 300 мг в сутки должно основываться на индивидуальной оценке состояния пациента. При применении высоких доз препарата повышается риск возникновения нежелательных реакций (НР).

Перевод с приема кветиапина в форме таблеток с быстрым высвобождением на прием препарата Кветиапин Канон Пролонг

Для удобства приема пациенты, в настоящий момент получающие дробную терапию кветиапином в форме таблеток быстрого высвобождения, могут быть переведены на прием препарата Кветиапин Канон Пролонг один раз в сутки в дозе, эквивалентной общей суточной дозе кветиапина в форме таблеток быстрого высвобождения. В отдельных случаях может потребоваться коррекция дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Также, как и другие нейролептические средства, препарат Кветиапин Канон Пролонг следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста, особенно в начале терапии. Подбор эффективной дозы препарата Кветиапин Канон Пролонг у пациентов пожилого возраста может быть медленнее, а суточная терапевтическая доза ниже, чем у пациентов молодого возраста. Средний плазменный клиренс кветиапина у пациентов пожилого возраста на 30 – 50 % ниже, чем у пациентов молодого возраста. У пациентов пожилого возраста начальная доза препарата Кветиапин Канон Пролонг составляет 50 мг в сутки. Дозу можно увеличивать на 50 мг в сутки до достижения эффективной дозы, зависящей от клинического ответа и переносимости препарата пациентом.

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

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Вследствие этого следует соблюдать осторожность при применении препарата Кветиапин Канон Пролонг у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать

терапию препаратом Кветиапин Канон Пролонг с дозы 50 мг в сутки и увеличивать дозу ежедневно на 50 мг до достижения эффективной дозы.

Дети

Несмотря на то, что эффективность и безопасность кветиапина у детей и подростков в возрасте 10 – 17 лет изучались в клинических исследованиях, применение кветиапина у пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

Способ применения

Внутрь.

Кветиапин Канон Пролонг следует принимать 1 раз в сутки, натощак (не менее чем за 1 час до приема пищи).

Таблетки необходимо проглатывать целиком, не делить, не разжевывать и не разламывать.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кветиапину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также с ингибиторами протеаз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

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

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

Другие психические расстройства, для терапии которых назначается кветиапин, также связаны с повышенным риском событий, связанных с суицидом. Кроме того, такие состояния могут быть коморбидными с депрессивным эпизодом. Таким образом, меры предосторожности, применяемые при терапии пациентов с депрессивным эпизодом, должны приниматься и при лечении пациентов с другими психическими расстройствами. При резком прекращении терапии кветиапином следует принимать во внимание потенциальный риск развития событий, связанных с суицидом.

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

У пациентов с манией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 0 % (0/60) для кветиапина и 0 % (0/58) для плацебо у пациентов в возрасте 18 – 24 года; 1,2 % (6/496) для кветиапина и 1,2 % (6/503) для плацебо у пациентов в возрасте ≥ 25 лет; 1,0 % (2/193) для кветиапина и 0 % (0/90) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

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

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

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

Проведенный FDA (Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам, США) метаанализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, обобщил

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. В данный метаанализ не включены исследования, где использовался кветиапин (см. раздел 5.1.).

Экстрапирамидные симптомы

Отмечено увеличение частоты возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) при приеме кветиапина у взрослых пациентов с большим депрессивным эпизодом в структуре биполярного расстройства или большого депрессивного расстройства по сравнению с плацебо (см. раздел 4.8.). Однако, при терапии кветиапином пациентов с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства не выявлено увеличения частоты возникновения ЭПС по сравнению с плацебо.

Поздняя дискинезия

На фоне приема нейролептиков, в том числе, кветиапина, может возникать поздняя дискинезия, которая проявляется насильственными непроизвольными движениями и может носить необратимый характер. В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить. Симптомы поздней дискинезии могут усиливаться или даже возникать после прекращения приема препарата (см. раздел 4.8.).

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

Сонливость и головокружение

Во время терапии 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 и с депрессивным эпизодом сонливость, как правило, развивалась в течение первых трех дней терапии. Выраженность этой НР, в основном, была незначительной или умеренной. При развитии выраженной сонливости пациентам с депрессией в структуре биполярного расстройства и пациентам с депрессивным эпизодом могут потребоваться более частые визиты к врачу в течение 2-х недель с момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии кветиапином. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия и головокружение (см. раздел 4.8.), обычно во время подбора дозы в начале терапии.

Пациенты, особенно пожилые, должны соблюдать осторожность, чтобы избежать случайных травм (падений).

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

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

Синдром апноэ во сне

У пациентов, принимавших кветиапин, был отмечен синдром апноэ во сне. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам, получающим препараты, оказывающие угнетающее действие на центральную нервную систему (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 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 4.8.).

Злокачественный 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 (тяжелой нейтропии, ассоциировавшейся с инфекциями) у пациентов, получавших кветиапин в рамках клинических исследований (редко), а также при пострегистрационном применении (в том числе, с летальным исходом). Большинство этих случаев тяжелой 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 нейтропении является предшествующее сниженное содержание лейкоцитов и случаи лекарственно индуцированной нейтропении в анамнезе.

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

У пациентов с содержанием нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ прием кветиапина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и контролировать число нейтрофилов (до повышения их содержания до $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Также см. раздел 4.5.

Одновременное применение кветиапина 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 Канон Пролонг.

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

Масса тела

На фоне приема кветиапина отмечено увеличение массы тела. Рекомендуются клиническое наблюдение пациентов в соответствии с принятыми стандартами терапии (см. раздел 4.8.).

Гипергликемия

На фоне приёма кветиапина возможно развитие гипергликемии и/или развитие и обострение сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или комой.

Рекомендуется регулярный контроль массы тела и симптомов гипергликемии, таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость, у пациентов, принимающих нейролептики, в

том числе кветиапин. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом, пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел 4.8.).

Концентрация липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов (ТГ), общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови (см. раздел 4.8.). Указанные изменения следует корректировать в соответствии с действующими рекомендациями.

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 4.9.). Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина, как и других антипсихотических препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с удлинением интервала QT в анамнезе. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTс, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией (см. раздел 4.5.).

Острые реакции, связанные с отменой препарата

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

Неправильное применение и злоупотребление препаратом

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

Антихолинергические (мускариноподобные) эффекты

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, обладает сродством (от умеренной степени до выраженной) к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. С этим

связаны нежелательные лекарственные реакции, обусловленные антихолинергическим действием кветиапина при его применении в рекомендованных дозах или в сочетании с другими препаратами, оказывающими антихолинергические эффекты, а также при передозировке. Следует соблюдать осторожность при применении кветиапина совместно с лекарственными средствами, оказывающими антихолинергические (мускариноподобные) эффекты. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с задержкой мочи или с задержкой мочи в анамнезе, клинически значимой гиперплазией предстательной железы, кишечной непроходимостью или родственными состояниями, при повышении внутриглазного давления или закрытоугольной глаукоме (см. разделы 4.5., 4.8., 4.9., 5.1.).

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. До начала и во время терапии антипсихотическими препаратами, в том числе, кветиапином, следует оценить факторы риска и принять профилактические меры.

Панкреатит

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

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, далее при отсутствии жалоб на запор.

Кардиомиопатия и миокардит

В ходе 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.

Серьезные НР со стороны кожи и подкожных тканей

При применении кветиапина очень редко сообщалось о развитии серьезных НР со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформную эритему и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), которые являются потенциально угрожающими жизни нежелательными лекарственными реакциями. Указанные серьезные НР обычно проявляются в виде одного или более следующих симптомов: обширная кожная сыпь с образованием пустул, возникновением зуда или эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и возможная эозинофилия или нейтропения. Большинство этих реакций возникало в течение 4-х недель после начала терапии кветиапином, некоторые реакции DRESS- синдрома возникали в течение 6 недель после начала терапии кветиапином. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти серьезные НР, следует немедленно отменить кветиапин и рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Пациенты с нарушением функции печени

В случае развития желтухи прием кветиапина следует прекратить.

Лица пожилого возраста с деменцией

Кветиапин Канон Пролонг не показан для лечения психозов, связанных с деменцией.

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

Анализ применения атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пожилых пациентов, выявил повышение смертности в группе пациентов, получавших препараты этой группы, по сравнению с группой плацебо. Два 10-недельных плацебо-контролируемых исследования кветиапина у аналогичной группы пациентов (n = 710; средний возраст: 83 года; возрастной диапазон: 56 – 99 лет) показали, что смертность в группе пациентов, принимавших кветиапин, составила 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.

Лица пожилого возраста с болезнью Паркинсона/паркинсонизмом

Популяционное ретроспективное исследование применения кветиапина у пациентов с большим депрессивным расстройством выявило повышение риска смертельного исхода у пациентов в возрасте > 65 лет. Повышенный риск не определялся при исключении из анализа пациентов с болезнью Паркинсона. Следует проявлять осторожность при назначении кветиапина пациентам пожилого возраста с болезнью Паркинсона.

Дополнительная информация

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

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

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

Натрия цитрат

Данный препарат содержит 2,04 ммоль (или 52,92 мг) натрия в максимальной разовой дозе (800 мг). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Содержание натрия в 1 таблетке препарата Кветиапин Канон Пролонг 150 мг - 16,43 мг; 200 мг – 17,60 мг; 300 мг – 21,11 мг; 400 мг – 23,46 мг.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Кветиапин Канон Пролонг 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 CYP3A4 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 показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кветиапина в 5 – 8 раз. Поэтому одновременное

применение кветиапина и ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано. При терапии кветиапином не рекомендуется употреблять в пищу грейпфрутовый сок.

В фармакокинетическом исследовании применение кветиапина в различной дозировке до или одновременно с приемом карбамазепина приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и соответственно уменьшению AUC в среднем на 13 % по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождается снижением концентрации кветиапина в плазме крови 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 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 изофермента CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор изоферментов CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении антидепрессанта имипрамина (ингибитор изофермента CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор изоферментов 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 два 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, семактина и кветиапина.

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

Фармакокинетические исследования по изучению взаимодействия препарата Кветиапин Канон Пролонг с препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, не проводились.

Следует соблюдать осторожность при одновременном 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность кветиапина у беременных женщин не установлены. Поэтому во время беременности кветиапин можно применять только в том случае, если ожидаемая польза для матери 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 в грудное молоко, однако степень экскреции не установлена. Женщинам необходимо рекомендовать избегать грудного кормления во время приема кветиапина.

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

Препарат Кветиапин Канон Пролонг может вызывать сонливость, поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Применение кветиапина, как и других антипсихотических препаратов, может сопровождаться увеличением массы тела, обмороками, развитием злокачественного нейролептического синдрома, лейкопении, нейтропении и периферических отеков.

Наиболее частые НР кветиапина ($\geq 10\%$): сонливость, головокружение, головная боль, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром «отмены», повышение концентрации ТГ, повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП), снижение концентрации холестерина ЛПВП, увеличение массы тела и снижение концентрации гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.

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 ($< 1/10000$), неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно). НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Класс системы органов	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Снижение концентрации гемоглобина ²³
Часто	Лейкопения ^{1,25} , снижение количества нейтрофилов ^{1,22} , повышение количества эозинофилов ²⁴
Нечасто	Тромбоцитопения ¹⁴ , снижение количества тромбоцитов ¹⁴
Редко	Агранулоцитоз ²⁷
Частота неизвестна	Нейтропения ¹
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Очень редко	Анафилактические реакции ⁶
<i>Эндокринные нарушения</i>	

Часто	Гиперпролактинемия ¹⁶ , снижение концентрации общего и свободного тироксина (Т4) ²⁰ , снижение концентрации общего трийодтиронина (Т3) ²⁰ , повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) ²⁰ в плазме крови
Нечасто	Снижение концентрации свободного Т3 ²⁰
Очень редко	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Повышение сывороточных концентраций триглицеридов ^{1,11} , общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП) ^{1,12} , снижение сывороточной концентрации холестерина ЛПВП ^{1,18} , увеличение массы тела ⁹
Часто	Повышение аппетита, гипергликемия ^{1,7}
Нечасто	Сахарный диабет ^{1,5,6} , гипонатриемия ²⁹
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Необычные и кошмарные сновидения, суицидальные мысли и поведение ¹
Редко	Сомнамбулизм и связанные с ним явления
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головокружение ^{1,4,17} , головная боль, сонливость ^{2,17}
Часто	Дизартрия, обморок ^{1,4,17} , ЭПС ^{1,13}
Нечасто	Судороги ¹ , синдром «беспокойных ног», поздняя дискинезия ^{1,6} , спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия ^{1,4} , ощущение сердцебиения ¹⁹
Нечасто	Удлинение интервала QT ^{1,13,30} , брадикардия ²⁶
Частота неизвестна	Кадиомиопатия, миокардит
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Ортостатическая гипотензия ^{1,4,17}
Редко	Венозная тромбоэмболия ¹
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка ¹⁹ , ринит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Сухость слизистой оболочки полости рта
Часто	Диспепсия, запор, рвота ²¹
Нечасто	Дисфагия ^{1,8}
Редко	Кишечная непроходимость/илеус, панкреатит

Частота неизвестна	Безоар ³¹
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) ³ , повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) ³ , гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) ³ в плазме крови
Редко	Желтуха ⁶ , гепатит (с желтухой или без желтухи) ⁶
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко	Ангioneвротический отек ⁶ , синдром Стивенса-Джонсона ⁶
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (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, послеродовый период и перинатальные состояния</i>	
Частота неизвестна	Синдром «отмены» у новорожденных ²⁸
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Сексуальная дисфункция
Редко	Приапизм, галакторея, припухлость молочных желез, расстройства менструального цикла
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Синдром «отмены» ^{1,10}
Часто	Незначительно выраженная астения, периферические отеки, раздражительность, лихорадка
Редко	Злокачественный нейролептический синдром ¹ , гипотермия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Редко	Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови ¹⁵

1. См. раздел 4.4.
2. Сонливость обычно 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 (см. раздел 4.4.).

5. Отмечены очень редкие случаи обострения сахарного диабета.
6. Оценка частоты данной НР проводилась на основании результатов пострегистрационного наблюдения применения кветиапина.
7. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови натощак ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или концентрации глюкозы в плазме крови после приема пищи ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ 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 на 7 % и более. В основном возникает в начале терапии у взрослых.
10. При изучении синдрома «отмены» в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях кветиапина в режиме монотерапии были отмечены следующие симптомы: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота синдрома «отмены» существенно снижалась через 1 неделю после прекращения приема кветиапина.
11. Повышение концентрации ТГ ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении.
12. Повышение концентрации общего холестерина ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении. Очень часто отмечено повышение холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л), в среднем – 41,7 мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).
13. См. далее по тексту Инструкции.
14. Снижение количества тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, хотя бы при однократном определении.
15. Без связи с злокачественным нейролептическим синдромом. По данным клинических исследований.
16. Повышение концентрации пролактина у пациентов ≥ 18 лет: > 20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у мужчин; > 30 мкг/л ($\geq 1304,34$ пмоль/л) у женщин.
17. Может приводить к падению.
18. Снижение концентрации холестерина ЛПВП < 40 мг/дл ($< 1,03$ ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл ($< 1,29$ ммоль/л) у женщин.

19. Данные НР 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 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 определении в любое время. Изменение концентрации ТТГ > 5 мМЕд/л при определении в любое время.
21. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).
22. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии кветиапином у пациентов с количеством нейтрофилов до начала терапии $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ случаи нейтропении (количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$) отмечены у $1,9 \%$ пациентов в группе кветиапина против $1,5 \%$ в группе плацебо. Снижение количества нейтрофилов $\geq 0,5$, но $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось с частотой $0,2 \%$ в группе кветиапина и плацебо. Снижение количества нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ хотя бы при однократном определении отмечено у $0,21 \%$ пациентов в группе кветиапина против 0% в группе плацебо.
23. Снижение концентрации гемоглобина ≤ 13 г/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 исследованиях снижение концентрации гемоглобина ≤ 13 г/дл у мужчин и ≤ 12 г/дл у женщин, хотя бы при однократном определении, отмечалось у $8,3 \%$ пациентов в группе кветиапина по сравнению с $6,2 \%$ в группе плацебо.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Повышение количества эозинофилов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ при измерении в любое время.
25. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Снижение количества лейкоцитов $\leq 3 \times 10^9/\text{л}$ при измерении в любое время.
26. Может развиваться в момент или вскоре после начала терапии и сопровождаться артериальной гипотензией и/или обмороком. Частота установлена на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных НР во всех клинических исследованиях кветиапина.

27. На основании оценки частоты у пациентов, принимавших участие во всех клинических исследованиях кветиапина, у которых отмечалась тяжелая нейтропения ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с инфекциями.

28. См. раздел 4.6.

29. Изменение концентрации от > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л хотя бы при однократном определении.

30. Частота изменения интервала QTc от < 450 мс до ≥ 450 мс с увеличением на ≥ 30 мс. В плацебо-контролируемых исследованиях количество пациентов, у которых отмечено клинически значимое увеличение интервала QTc, было сходным в группах кветиапина и плацебо.

31. Отмечено только при передозировке (см раздел 4.9.).

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

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

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

Частота НР приведена в виде следующей градации: 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 (не может быть оценена на основе имеющихся данных). НР сгруппированы в соответствии с СОК.

Класс системы органов	Нежелательная реакция
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Очень часто	Повышение концентрации пролактина ¹ в плазме крови
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Повышение аппетита
<i>Психические нарушения</i>	
Редко	Сомнамбулизм и связанные с ним явления
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Обморок
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Очень часто	Повышение артериального давления ²
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Ринит

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто

Рвота

1. Повышение концентрации пролактина у пациентов < 18 лет: > 20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у пациентов мужского пола, > 26 мкг/л ($\geq 1130,43$ пмоль/л) у пациентов женского пола. Менее чем у 1 % пациентов отмечалось повышение концентрации пролактина > 100 мкг/л (4347,8 пмоль/л).

2. Повышение артериального давления выше клинически значимого порога (адаптировано по критериям Национального Института Здоровья, США - National Health Institute) или повышение более чем на 20 мм рт. ст. для систолического, или более чем на 10 мм рт. ст. для диастолического давления по данным двух краткосрочных (3 - 6 недель) плацебо-контролируемых исследований у детей и подростков.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых 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.

Тел.: +7 (800) 500-90-03

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 пострегистрационном изучении препарата. В то же время, описан случай приема кветиапина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода.

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

У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе риск развития НР при передозировке может увеличиваться (см. раздел 4.4.).

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

Лечение

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

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

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

В случае передозировки кветиапином пролонгированного действия может наблюдаться отсроченный пик седации, пиковый пульс и длительное восстановление по сравнению с передозировкой кветиапина немедленного высвобождения.

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

Пристальное медицинское наблюдение должно продолжаться до улучшения состояния пациента.

Передозировка кветиапином пролонгированного действия может привести к формированию безоара желудка; для дальнейшей тактики ведения пациента рекомендуется соответствующая диагностическая визуализация. Рутинное промывание желудка для удаления безоара может быть неэффективно ввиду камедеподобной липкой консистенции массы. Эндоскопическое удаление фармакобезоара было успешно выполнено во многих случаях.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AH04

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

В стандартных тестах у животных кветиапин проявляет антипсихотическую активность. Удельный вклад метаболита N-дезалкилкетиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен.

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

В краткосрочном (9-недельном) исследовании у пациентов без деменции в возрасте от 66 до 89 лет (19 % пациентов были старше 75 лет) с большим депрессивным расстройством

кветиапин с пролонгированным высвобождением в дозах от 50 мг до 300 мг в сутки (дозу подбирали с учетом переносимости и клинического ответа, средняя суточная доза препарата составила 160 мг) уменьшал выраженность симптомов депрессии по шкале MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга) (среднеквадратичное изменение – 7,54) по сравнению с плацебо. За исключением частоты ЭПС, переносимость кветиапина с пролонгированным высвобождением при приеме один раз в сутки у пожилых пациентов была сопоставима с переносимостью у пациентов в возрасте 18 – 65 лет. Частота ЭПС и увеличения массы тела у стабильных пациентов с шизофренией не возрастает при длительной терапии кветиапином с пролонгированным высвобождением.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) кветиапина и N-дезалкилкветиапина в плазме крови достигается приблизительно через 6 часов после приема пролонгированной формы кветиапина. Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилкветиапина составляет 35 % от таковой кветиапина.

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

При приеме пролонгированной формы кветиапина один раз в сутки в дозе, эквивалентной суточной дозе препарата, принимаемой за два приема, наблюдали сходные площади под кривыми AUC, но $C_{\max}$ в плазме была на 13 % меньше. Величина AUC метаболита

N-дезалкилкветиапина была на 18 % меньше

Исследования влияния приема пищи на биодоступность кветиапина показали, что прием пищи с высоким содержанием жиров приводит к статистически значимому увеличению $C_{\max}$ и AUC для пролонгированной формы препарата кветиапина – приблизительно на 50 % и 20 %, соответственно. Прием пищи с низким содержанием жиров не оказывал значимого влияния на $C_{\max}$ и AUC кветиапина. Рекомендуется принимать препарат Кветиапин Канон Пролонг в пролонгированной форме один раз в сутки отдельно от приема пищи.

Распределение

Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* показали, что изофермент CYP3A4 является ключевым изоферментом метаболизма кветиапина, опосредованного системой цитохрома P450. N-дезалкилкветиапин образуется и выводится с участием изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам системы цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только при концентрации, в 5 – 50 раз превышающей концентрации, наблюдаемые при обычно используемой эффективной дозе 300 – 800 мг/сутки. Основываясь на результатах исследований *in vitro*, не следует ожидать, что одновременное назначение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного системой цитохрома P450.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 часов и 12 часов соответственно.

Приблизительно 73 % кветиапина выводится почками и 21 % – через кишечник. Кветиапин активно метаболизируется в печени, менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками или через кишечник. В среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкветиапина плазмы выводится почками.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика кветиапина имеет линейный характер.

Почечная недостаточность

Средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25 % у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее

30 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела), но индивидуальные показатели клиренса находятся в пределах значений, выявленных у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

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.

Пол

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

Лица пожилого возраста

Средний клиренс кветиапина у лиц пожилого возраста на 30 – 50 % меньше, чем у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кветиапин Канон Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Гипромеллоза 2208 (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208)

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Натрия цитрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Оболочка пленочная

Опадрай II 85F205008 синий в том числе: поливиниловый спирт, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, титана диоксид, краситель индигокармин, краситель красный очаровательный

Кветиапин Канон Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Гипромеллоза 2208 (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208)

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Натрия цитрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Оболочка пленочная

Опадрай II 85F205008 синий в том числе: поливиниловый спирт, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, титана диоксид, краситель индигокармин, краситель красный очаровательный

Кветиапин Канон Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Гипромеллоза 2208 (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208)

Кремния диоксид коллоидный

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Натрия цитрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Оболочка пленочная

Опадрай II 85F205008 синий в том числе: поливиниловый спирт, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, титана диоксид, краситель индигокармин, краситель красный очаровательный

Кветиапин Канон Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Гипромеллоза 2208 (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208)

Кремния диоксид коллоидный

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Натрия цитрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Оболочка пленочная

Опадрай II 85F205008 синий в том числе: поливиниловый спирт, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, титана диоксид, краситель индигокармин, краситель красный очаровательный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Кветиапин Канон Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полипропилена или полиэтилена.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Кветиапин Канон Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полипропилена или полиэтилена.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Кветиапин Канон Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

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

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полипропилена или полиэтилена.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Кветиапин Канон Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

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

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена

или полиэтилентерефталата. Крышка из полипропилена или полиэтилена.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку 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 к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: + 7 (495) 797-99-54.

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: + 7 (495) 797-99-54.

+ 7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006157)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 08 июля 2024.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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