

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

Кьюпинекс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кьюпинекс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кьюпинекс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кьюпинекс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кветиапин.

Кьюпинекс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит кветиапина фумарат 28,780 мг (в пересчете на кветиапин – 25,000 мг).

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

Кьюпинекс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит кветиапина фумарат 115,120 мг (в пересчете на кветиапин – 100,000 мг).

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

Кьюпинекс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит кветиапина фумарат 230,240 мг (в пересчете на кветиапин – 200,000 мг).

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

Кьюпинекс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит кветиапина фумарат 345,360 мг (в пересчете на кветиапин – 300,000 мг).

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

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кьюпинекс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой, нанесенной методом тиснения, «44» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Кьюпинекс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой, нанесенной методом тиснения, «55» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Кьюпинекс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой, нанесенной методом тиснения, «56» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Кьюпинекс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой, нанесенной методом тиснения, «45» с одной стороны и «I» с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Кьюпинекс показан к применению у взрослых пациентов от 18 лет и старше для лечения:

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

Препарат не показан для профилактики маниакальных и депрессивных эпизодов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение шизофрении

Препарат назначается два раза в сутки. 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. Начиная с 4-х суток, доза должна подбираться до эффективной, обычно в пределах от 300 мг до 450 мг в сутки. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 150 мг до 750 мг в сутки. Максимальная рекомендованная

суточная доза составляет 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства

Препарат Кьюпинекс рекомендуется в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами, обладающими нормотимическим действием. Кьюпинекс назначается два раза в сутки. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 100 мг, 2-е сутки – 200 мг, 3-и сутки – 300 мг, 4-е сутки – 400 мг. В дальнейшем к 6-му дню терапии суточная доза препарата может быть увеличена до 800 мг. Увеличение суточной дозы не должно превышать 200 мг в сутки. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости препарата, доза может варьировать в пределах от 200 мг до 800 мг в сутки. Обычно эффективная доза составляет от 400 мг до 800 мг в сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

Лечение депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства

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

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста начальная доза препарата составляет 25 мг в сутки. Дозу следует увеличивать ежедневно на 25–50 мг до достижения эффективной дозы, которая, вероятно, будет меньше, чем у молодых пациентов.

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 Кьюпинекс у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию кветиапином с дозы 25 мг в сутки, и увеличивать дозу ежедневно на 25–50 мг до достижения эффективной дозы.

Дети

Безопасность и эффективность кветиапина у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не

установлены. Препарат противопоказан детям и подросткам младше 18 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приёма пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к кветиапину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (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 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.

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 нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипوماгнемией (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 нежелательных реакций 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 нейролептики в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях примерно в 3 раза увеличивали риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с деменцией. Механизм данного увеличения риска не изучен. Аналогичный риск увеличения частоты цереброваскулярных осложнений не может быть исключен для других антипсихотических лекарственных средств или других групп пациентов. Препарат 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 нейролептиков отмечены случаи возникновения венозной тромбоэмболии. Поскольку у пациентов, принимающих нейролептики, 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.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Кьюпинекс с другими препаратами, воздействующими на ЦНС, а также с алкоголем.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих другие антагонисты холинэргических (мускариновых) рецепторов (см. раздел 4.4.).

Изофермент системы цитохрома P450 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома P450. У здоровых добровольцев одновременное применение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом, ингибитором изофермента CYP3A4, приводило к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кветиапина в 5–8 раз.

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

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

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

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 2 раза в сутки клиренс лоразепама снижается примерно на 20%.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном применении кветиапина.

Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроевой кислоты и кветиапина при одновременном применении вальпроата семинатрия и кветиапина. Фармакокинетические исследования по изучению взаимодействия кветиапина с препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, не проводились.

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

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 применения 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 побочных реакций разной степени выраженности и длительности, включая ЭПС и (или) синдром «отмены». Сообщалось о возбуждении, гипертонии, гипотонии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или нарушениях кормления. В связи с этим следует тщательно наблюдать за состоянием новорожденных.

Лактация

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы

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 (СОК).

Класс системы органов	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Лейкопения ^{1,25}
Частота неизвестна	Нейтропения ¹
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Очень редко	Анафилактические реакции ⁶
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень редко	Сахарный диабет ^{1,5,6}
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	

Класс системы органов	
Очень часто	Головокружение ^{1,4,17} , головная боль, сонливость ^{2,17} , ЭПС ^{1,13}
Часто	Дизартрия, необычные и кошмарные сновидения, повышение аппетита
Нечасто	Судороги ¹ , синдром «беспокойных ног», поздняя дискинезия ¹ , обморок ^{1,4,17} , спутанность сознания
Редко	Сомнамбулизм и связанные с ним явления
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия ^{1,4} , сердцебиение ¹⁹
Нечасто	Брадикардия ²⁶
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Ортостатическая гипотензия ^{1,4,17}
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка
Нечасто	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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Редко	Желтуха ⁶
Очень редко	Гепатит (с желтухой или без желтухи) ⁶
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко	Ангионевротический отек ⁶ , синдром Стивенса-Джонсона ⁶
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 ²⁸
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	

Класс системы органов	
Редко	Приапизм, галакторея
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Синдром «отмены» ^{1,10}
Редко	Злокачественный нейролептический синдром ¹ , гипотермия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Повышение концентраций триглицеридов ^{1,11} , общего холестерина (главным образом холестерина ЛПНП) ^{1,12} , снижение концентрации холестерина ЛПВП ^{1,18} , увеличение массы тела ⁹ , снижение концентрации гемоглобина ²³
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) ³ , гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) ³ , снижение количества нейтрофилов ^{1,22} , повышение количества эозинофилов ²⁴ , гипергликемия ^{1,7} , гиперпролактемия ¹⁶ , снижение концентрации общего и свободного тироксина (Т4) ²⁰ , снижение концентрации общего трийодтиронина (Т3) ²⁰ , повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) ²⁰
Нечасто	Тромбоцитопения ¹⁴ , повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) ³ , удлинение интервала QT ^{1,13} , снижение концентрации свободного Т3 ²⁰

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 (см. раздел 4.4.).
5. Отмечены очень редкие случаи декомпенсации сахарного диабета.
6. Оценка частоты данной НР проводилась на основании результатов пострегистрационного наблюдения.
7. 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.

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 триглицеридов ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении.
12. Повышение концентрации общего холестерина ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении.
13. См. далее по тексту.
14. Снижение количества тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, хотя бы при однократном определении.
15. Без связи со злокачественным нейролептическим синдромом. По данным клинических исследований.
16. Повышение концентрации пролактина у пациентов ≥ 18 лет: > 20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у мужчин; > 30 мкг/л ($\geq 1304,34$ пмоль/л) у женщин.
17. Может приводить к падению.
18. Снижение концентрации холестерина ЛПВП < 40 мг/дл ($< 1,03$ ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл ($< 1,29$ ммоль/л) у женщин.
19. Данные НР часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и (или) сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной систем.
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 измерении в любое время. Изменение концентрации ТТГ > 5 мМЕд/л при определении в любое время.
21. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет).

22. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии кветиапином у пациентов с количеством нейтрофилов до начала терапии $\geq 1,5 \times 10^9$ /л случаи нейтропении (количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$ /л) отмечены у 1,9% пациентов в группе кветиапина против 1,5% в группе плацебо. Снижение количества нейтрофилов $\geq 0,5$, но $< 1,0 \times 10^9$ /л отмечалось с частотой 0,2% в группе кветиапина и плацебо. Снижение количества нейтрофилов $\geq 0,5$, но $< 1,0 \times 10^9$ /л отмечалось с частотой 0,2% в группе кветиапина и плацебо. Снижение количества нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9$ /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 $\geq 1 \times 10^9$ /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 $\leq 3 \times 10^9$ /л при измерении в любое время.

26. 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.

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

28. См. раздел 4.6.

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

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

плацебо; мании в структуре биполярного расстройства: 11,2% в группе кветиапина и 11,4% в группе плацебо).

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

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

Сообщения о подозрительных побочных 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 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.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

[https://www.roszdravnadzor.gov.ru/»](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 QTc интервала, 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.

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, делирия и явного антихолинергического синдрома, после внутривенного введения физостигмина (в дозе 1–2 мг) под постоянным контролем ЭКГ.

В случае возникновения рефрактерной 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 вызвать усиление снижения артериального давления на фоне блокады α -адренорецепторов кветиапином).

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

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

Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкетиапин (норкетиапин) взаимодействуют с широким спектром нейротрансмиттерных рецепторов головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин проявляют высокое сродство к $5HT_2$ -серотониновым рецепторам и D_1 -, D_2 -дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к $5HT_2$ -серотониновым рецепторам, чем к D_2 -дофаминовым рецепторам, обуславливает клинические антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных НР. Кветиапин и норкетиапин не проявляют заметного сродства к бензодиазепиновым рецепторам, но 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 норкетиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, что объясняет антихолинергические (мускариновые) эффекты препарата. Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к $5HT_{1A}$ -серотониновому рецептору, 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. Удельный вклад метаболита N-

дезалкилкветиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен.

Фармакодинамические эффекты

Кветиапин проявляет активность в испытаниях на антипсихотическую деятельность, такую как условно-рефлекторное избегание. Также блокирует действие агонистов дофамина, оцениваемое или в поведенческих, или в электрофизиологических исследованиях, и повышает концентрации метаболита дофамина, нейрохимического показателя блокады D₂-рецепторов. Результаты изучения ЭПС в доклинических исследованиях показали, что кветиапин отличается от стандартных антипсихотических средств и имеет атипичный профиль. Кветиапин не вызывает повышенной чувствительности дофаминовых D₂-рецепторов при длительном применении. Кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D₂-рецепторы. Кветиапин избирательно действует на лимбическую систему, вызывая деполяризационную блокаду мезолимбических, но не нигростриатных дофаминергических нейронов. При кратком и длительном введении кветиапин обладал минимальной способностью вызывать дистонию у обезьян-капуцинов, сенсibilизированных галоперидолом или не получавших медикаментозного лечения.

Клиническая эффективность

Кветиапин эффективен в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении.

Кветиапин эффективен в качестве монотерапии при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести. Данные о длительном применении кветиапина для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют. Данные по применению кветиапина в комбинации с вальпроатом семинатрия или препаратами лития при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести ограничены, однако, данная комбинированная терапия, в целом, хорошо переносилась. Кроме того, кветиапин в дозе 300 мг и 600 мг эффективен у пациентов с биполярным расстройством I и II типа от умеренной до выраженной степени тяжести. При этом эффективность кветиапина при приеме в дозе 300 мг и 600 мг в сутки сопоставима. Кветиапин эффективен у пациентов с шизофренией и манией при приеме препарата 2 раза в сутки несмотря на то, что период полувыведения (T_{1/2}) 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 суточных дозах от 75 мг до 750 мг пациентам с

шизофренией частота возникновения ЭПС и необходимость сопутствующего применения м-холиноблокаторов не увеличивались.

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность. Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилкетиапина составляет 35 % от таковой кветиапина.

Распределение

Приблизительно 83% кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

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

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкетиапин) 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 применяемой эффективной суточной дозе 300-800 мг. Основываясь на результатах исследований *in vitro*, не следует ожидать, что одновременное применение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного системой цитохрома P450.

Элиминация

$T_{1/2}$ кветиапина и N-дезалкилкетиапина 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-дезалкилкетиапина плазмы выводится почками.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика кветиапина имеет линейный характер.

Особые группы пациентов

Пол

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

Пациенты пожилого возраста

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кьюпинекс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфата дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (PH 101)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон K29/32

Магния стеарат

Пленочная оболочка (Опадрай розовый 03B84929)

Гипромеллоза НРМС 2910 (E464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол (PEG 400)

краситель железа оксид желтый (E172)

краситель железа оксид красный (E 172)

Кьюпинекс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфата дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (PH 101)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон K29/32

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай желтый 03B82923

Гипромеллоза НРМС 2910 (E464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол (PEG 400)

краситель железа оксид желтый (E172)

Кьюпинекс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфата дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (PH 101)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон K29/32

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай белый 03B28796

Гипромеллоза НРМС 2910 (E 464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол (PEG 400)

Кьюпинекс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфата дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (PH 101)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон K29/32

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай белый 03B28796

Гипромеллоза НРМС 2910 (E 464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол (PEG 400)

6.2 Несовместимость

Неприменимо

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

При производстве, фасовке и упаковке на Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Дозировки 25 мг, 100 мг, 300 мг

по 10 таблеток в блистер из Ал/Ал или ПВХ-ПВДХ-Ал. По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Дозировка 200 мг

по 8 таблеток в блистер Ал/Ал, по 10 таблеток в блистер из ПВХ-ПВДХ-Ал. По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Дозировки 25 мг, 100 мг, 200 мг

по 100 таблеток во флакон из ПЭНД. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Дозировка 300 мг

по 60 таблеток во флакон из ПЭНД. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

При производстве и/или фасовке/упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки ПВХ и фольги алюминиевой или пленки ПВХ-ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 30 или 60 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой с контролем первого вскрытия.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок (блистера) или по 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Электронная почта: contact@hetero.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, Россия, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6 стр. 5

+7 (495) 981-00-88

DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Левоцетиризин-Хетеро доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.