

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кветиапин-СЗ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кветиапин-СЗ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кветиапин-СЗ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кветиапин.

Кветиапин-СЗ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг кветиапина (в виде кветиапина фумарата).

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

Кветиапин-СЗ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг кветиапина (в виде кветиапина фумарата).

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

Кветиапин-СЗ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг кветиапина (в виде кветиапина фумарата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий, краситель азорубин (кармуазин) Е 122 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кветиапин-СЗ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бежево-желтого до бежевого цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

Кветиапин-СЗ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

Кветиапин-СЗ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кветиапин-СЗ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- лечение шизофрении;
- лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства;
- лечение 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

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

Режим дозирования

Лечение шизофрении

Препарат Кветиапин-СЗ назначается 2 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 до 450 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 150 до 750 мг/сут. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства

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

Препарат Кветиапин-СЗ назначается 2 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, доза может варьироваться в пределах от 200 до 800 мг/сут. Обычно эффективная доза составляет от 400 до 800 мг/сут. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 800 мг.

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

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

Антидепрессивный эффект кветиапина был подтвержден при применении в дозах 300 и 600 мг/сут. При краткосрочной терапии эффективность кветиапина в дозах 300 и 600 мг/сут в клинических исследованиях была сопоставимой (см. раздел 5.1).

У некоторых пациентов клинический эффект может наблюдаться при приеме препарата в суточной дозе 600 мг.

Препарат Кветиапин-СЗ в дозах, превышающих 300 мг в сутки, должен назначаться врачами, имеющими опыт лечения биполярного расстройства.

В клинических исследованиях была показана возможность снижения дозы до минимальной – 200 мг в сутки – при плохой переносимости препарата у отдельных пациентов.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата Кветиапин-СЗ у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию препаратом Кветиапин-СЗ с дозы 25 мг/сут и увеличивать дозу ежедневно на 25–50 мг с учетом индивидуальной переносимости и клинического ответа до достижения эффективной дозы.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кветиапин-СЗ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.4 и 4.8, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кветиапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с ингибиторами цитохрома P450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеазы ВИЧ (см. раздел 4.5);
- детский и подростковый возраст от 0 до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены у данной популяции);
- беременность и период лактации (см. раздел 4.6).

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 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 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 (Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам, США) метаанализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, обобщающий данные примерно 4 400 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 3 дней терапии. Выраженность этой 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 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 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 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).

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 и 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 нейролептический синдром (ЗНС)

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе кветиапина, может развиваться ЗНС (см. раздел 4.8). Клинические проявления синдрома включают в себя гипертермию, измененный ментальный статус, мышечную ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК). В таких случаях необходимо отменить кветиапин 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 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 и может уменьшать эффективность терапии кветиапином.

Применение кветиапина пациентами, получающими индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии препаратом превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора микросомальных ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, 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.

Содержание липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение концентрации липопротеинов высокой плотности ЛПВП (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 препарата (см. раздел 4.9). Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина, как и других антипсихотических препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ранее отмечавшимся удлинением интервала QT. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTс, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомagneмией (см. раздел 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

В ходе клинических исследований и 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.

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 одним или несколькими из следующих симптомов: обширная кожная сыпь, которая может быть зудящей или сопровождаться появлением пустул, эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и потенциальная эозинофилия или нейтрофилия. При возникновении тяжелых кожных НР прием кветиапина следует прекратить.

Острые реакции, связанные с отменой препарата

При резкой отмене кветиапина могут наблюдаться следующие острые реакции (синдром отмены): тошнота, рвота, бессонница, головная боль, головокружение и раздражительность. Поэтому отмену препарата рекомендуется проводить постепенно в течение как минимум 1 или 2 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.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Кветиапин не показан для лечения психозов, связанных с деменцией.

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

Анализ использования атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у 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 пациентов пожилого возраста с деменцией.

Антихолинергические (мускариноподобные) эффекты

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, обладает сродством (от умеренной степени до выраженной) к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. С этим связаны нежелательные лекарственные реакции, обусловленные антихолинергическим действием кветиапина при его применении в рекомендуемых дозах или в сочетании с другими препаратами, оказывающими антихолинергические эффекты, а также при передозировке. Следует соблюдать осторожность при применении кветиапина совместно с лекарственными средствами, оказывающими антихолинергические (мускариноподобные) эффекты. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с задержкой мочи или с задержкой мочи в анамнезе, клинически значимой гиперплазией предстательной железы, кишечной непроходимостью или родственными состояниями, повышенным внутриглазным давлением или узкоугольной глаукомой (см. разделы 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Нарушения со стороны печени

В случае развития желтухи прием кветиапина следует прекратить.

Дисфагия

Дисфагия (см. раздел 4.8) и аспирация наблюдались при терапии кветиапином. Причинно-следственная связь возникновения аспирационной пневмонии с приемом кветиапина не установлена. Однако, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с риском возникновения аспирационной пневмонии.

Венозная тромбоэмболия

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

Запор и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника (см. раздел 4.8), включая случаи с летальным исходом у пациентов группы высокого риска непроходимости кишечника, в том числе получающих множественные сопутствующие препараты, которые снижают моторику кишечника, даже при отсутствии жалоб на запор.

Панкреатит

В ходе 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 ТГ (см. подраздел «Содержание липидов»), холелитиаз и употребление алкоголя.

Дополнительная информация

Данные о совместном 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 неделе терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат Кветиапин-СЗ содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препарат Кветиапин-СЗ содержит натрий. Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть по сути «не содержит натрия».

Препарат Кветиапин-СЗ в дозе 200 мг содержит краситель азорубин (кармуазин) Е 122, который может вызывать аллергические реакции.

Дети

Кветиапин не показан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по применению в этой возрастной группе. По результатам клинических исследований кветиапина некоторые НР (повышение аппетита, повышение концентрации пролактина в сыворотке крови, рвота, насморк и обмороки) у детей и подростков наблюдали с большей частотой, чем у взрослых пациентов. Некоторые НР (ЭПС) у детей и подростков могут иметь разные последствия по сравнению со взрослыми пациентами. Также отмечено повышение артериального давления, не наблюдавшееся у взрослых пациентов. У детей и подростков также наблюдали изменение функции щитовидной железы.

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку кветиапин оказывает воздействие преимущественно на ЦНС, следует соблюдать осторожность при комбинированном применении кветиапина с другими препаратами, воздействующими на ЦНС, а также с алкоголем.

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

Изофермент цитохрома P450 (CYP) 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома P450. У здоровых добровольцев совместное применение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом, ингибитором изофермента CYP3A4, приводило к увеличению площади под кривой «концентрация–время» (AUC) кветиапина в 5–8 раз. Поэтому совместное применение кветиапина и ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано (см. раздел 4.3). При терапии кветиапином не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок.

В фармакокинетическом исследовании многократное применение кветиапина до или одновременно с приемом карбамазепина (индуктора ферментов печени) приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшению AUC в среднем на 13 %, по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождается снижением концентрации кветиапина в плазме и может снижать эффективность терапии кветиапином. Совместное применение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450 %) повышением клиренса кветиапина. Применение кветиапина пациентами, получающими индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии 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) (см. раздел 4.4).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении антидепрессантов 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 с кветиапином. В 6-недельном рандомизированном исследовании совместного применения препарата лития и кветиапина в пролонгированной форме, по сравнению с применением плацебо с кветиапином в пролонгированной форме у взрослых пациентов с острым маниакальным эпизодом, более высокая частота ЭПС (в особенности, тремора), сонливости и увеличения массы тела была отмечена в группе пациентов, получавших препарат лития, по сравнению с получавшими плацебо в качестве добавления к терапии кветиапином в пролонгированной форме.

Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроата натрия и кветиапина при их совместном применении. В ретроспективном исследовании у детей и подростков, получавших препарат вальпроевой кислоты, кветиапин или оба препарата, была отмечена более высокая частота нейтропении и лейкопении в группе комбинированной терапии по сравнению с группами монотерапии.

Формальные исследования по изучению взаимодействия кветиапина с препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, не проводились.

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

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении кветиапина у беременных женщин отсутствуют. Применение кветиапина противопоказано во время беременности.

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

Сведения о проникновении кветиапина или его метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. Применение кветиапина противопоказано в период лактации.

Фертильность

Данные о влиянии кветиапина на фертильность у человека отсутствуют.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые НР кветиапина ($\geq 10\%$): сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, синдром отмены, повышение концентрации ТГ в сыворотке крови, повышение концентрации общего ХС (главным образом, ХС-ЛПНП), снижение концентрации ХС-ЛПВП, увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и ЭПС.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота НР приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции при терапии кветиапином

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение концентрации гемоглобина ²²	Лейкопения ^{1,28} , снижение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов ²⁷	Нейтропения ¹ , тромбоцитопения, анемия, снижение количества тромбоцитов ¹³	Агранулоцитоз ²⁶		
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности (включая аллергические кожные реакции)		Анафилактические реакции ⁵	

Эндокринные нарушения		Гиперпролактинемия ¹⁵ , снижение концентрации общего T_4^{24} , снижение концентрации свободного T_4^{24} , снижение концентрации общего T_3^{24} , повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) ²⁴	Снижение концентрации свободного T_3^{24} , гипотиреоз ²¹		Нарушение секреции антидиуретического гормона	
Нарушения метаболизма и питания	Повышение концентрации ТГ в сыворотке крови ^{10,30} , повышение концентрации общего ХС (гл. обр, ХС-ЛПНП) ^{11,30} , снижение концентрации ХС-ЛПВП ^{17,30} , увеличение массы тела ^{8,30}	Повышение аппетита, повышение концентрации глюкозы до уровня гипергликемии ^{6,30}	Гипонатриемия ¹⁹ , сахарный диабет ^{1,5} , ухудшение течения уже имеющегося сахарного диабета	Метаболический синдром ²⁹		
Психические нарушения		Необычные и кошмарные сновидения, суицидальные намерения и суицидальное поведение ²⁰		Сомнамбулизм и связанные с ним явления, такие как речь во сне и расстройство пищевого поведения во сне		
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение ^{4,16} , сонливость ^{2,16} , головная боль, ЭПС ^{1,21}	Дизартрия	Судороги ¹ , синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия ^{1,5} , обморок ^{4,16} , спутанность сознания			
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения				
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия ⁴ , сердцебиение ²³	Удлинение интервала QT ^{1,12,18} , брадикардия ³²			Кардиомиопатия и миокардит
Нарушения со стороны сосудов		Ортостатическая гипотензия ^{4,16}		Венозная тромбоэмболия ¹		Инсульт ³³
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка ²³	Ринит			

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Сухость во рту	Запор, диспепсия, рвота ²⁵	Дисфагия ¹	Панкреатит ¹ , кишечная непроходимость /илеус		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности аланинамино-трансферазы (АЛТ) в сыворотке крови ³ , повышение активности гамма-глутамилтранс-феразы (ГГТ) ³	Повышение активности аспартатамино-трансферазы (АСТ) в сыворотке крови ³	Желтуха ⁵ , гепатит		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					Ангioneвро-тический отек ⁵ , синдром Стивенса-Джонсона ⁵	Токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, острый генерализован-ный экзантематоз-ный пустулез, кожная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), кожный васкулит
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани					Рабдомиолиз	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Задержка мочи			
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния						Синдром отмены у новорожден-ных ³¹
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Сексуальная дисфункция	Приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушение менструального цикла		

Общие нарушения и реакции в месте введения	Симптомы отмены (абстиненции) ^{1,9}	Легкая астения, периферические отеки, раздражительность, лихорадка		ЗНС, гипотермия		
Лабораторные и инструментальные данные				Повышение активности КФК в крови ¹⁴		

1. См. раздел 4.4.
2. Сонливость обычно может возникать в течение первых 2 недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема кветиапина.
3. У некоторых пациентов, получавших кветиапин, отмечалось бессимптомное повышение (> 3 раз от верхней границы нормы при определении в любое время) активности трансаминаз (АСТ, АЛТ) или ГГТ в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.
4. Как и другие антипсихотические препараты с α_1 -адреноблокирующим действием, кветиапин может часто вызывать ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях – обмороком, особенно в начале терапии при титровании дозы (см. раздел 4.4).
5. Частота данных НР приведена на основании результатов пострегистрационного наблюдения.
6. Концентрация глюкозы в крови натощак ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или постпрандиальной концентрации глюкозы ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л), хотя бы однократно.
7. Более высокая частота дисфагии на фоне кветиапина, по сравнению с плацебо, была отмечена только в клинических исследованиях у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.
8. Повышение исходной массы тела $> 7\%$. В основном возникает в первые недели терапии у взрослых.
9. При изучении синдрома отмены в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях кветиапина в режиме монотерапии были отмечены следующие симптомы: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота синдрома отмены существенно снижалась через 1 неделю после прекращения приема препарата.
10. 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 однократно.
11. Повышение концентрации общего ХС ≥ 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 однократно. Очень часто наблюдалось повышение концентрации ХС-ЛПНП ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л). Среднее значение данного изменения у этих пациентов составило 41,7 мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).
12. См. выше.
13. Количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, хотя бы однократно в любое время.
14. По данным сообщений о НР повышения активности КФК, не ассоциированного со ЗНС, в клинических исследованиях.
15. Повышение концентрации пролактина у пациентов ≥ 18 лет: > 20 мкг/л ($> 869,56$ пмоль/л) у мужчин; > 30 мкг/л ($> 1304,34$ пмоль/л) у женщин при определении в любой момент.
16. Может приводить к падениям.
17. Снижение концентрации ХС-ЛПВП < 40 мг/дл ($< 1,025$ ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл ($1,282$ ммоль/л) у женщин при определении в любой момент.
18. Частота изменения интервала QTc от < 450 мс до ≥ 450 мс с удлинением ≥ 30 мс. В плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина среднее изменение интервала QTc до клинически значимого уровня и частота этого изменения в группе кветиапина и группе плацебо не различались.
19. Изменение от > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л, хотя бы однократно.

20. Случаи суицидальных намерений и суицидального поведения были отмечены во время терапии кветиапином или вскоре после ее прекращения (см. раздел 4.4).
21. См. раздел 5.1.
22. Снижение концентрации гемоглобина ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у мужчин и ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у женщин, хотя бы однократно, отмечалось у 11 % пациентов на фоне приема кветиапина во всех клинических исследованиях, включая длительную терапию в открытом периоде. У этих пациентов среднее максимальное снижение концентрации гемоглобина в любой момент исследования составило $-1,50$ г/дл.
23. Данные реакции часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной системы.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от нормальных исходных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего T_4 , свободного T_4 , общего T_3 , свободного T_3 до значений $< 0,8$ от нижней границы нормы (пмоль/л) и повышение концентрации ТТГ > 5 мМЕд/л при определении в любое время.
25. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пациентов пожилого возраста (в возрасте ≥ 65 лет).
26. На основании изменения количества нейтрофилов от $\geq 1,5 \times 10^9$ /л от исходных значений до $< 0,5 \times 10^9$ /л в любой момент во время терапии и пациентов с тяжелой нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9$ /л) и инфекцией во всех клинических исследованиях кветиапина (см. раздел 4.4).
27. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно-нормальных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменение количества эозинофилов $> 1 \times 10^9$ /л при определении в любое время.
28. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно-нормальных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменение количества лейкоцитов $\leq 3 \times 10^9$ /л при определении в любое время.
29. На основании сообщений о НР «метаболический синдром» во всех клинических исследованиях кветиапина.
30. У некоторых пациентов в клинических исследованиях отмечалось ухудшение более чем одного метаболического показателя, таких как масса тела, концентрация глюкозы в крови и показатели липидного обмена (см. раздел 4.4).
31. См. раздел 4.6.
32. Может развиваться в момент или вскоре после начала терапии и сопровождаться гипотензией и/или обмороком. Частота указана на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных НР во всех клинических исследованиях кветиапина.
33. На основании результатов одного ретроспективного нерандомизированного эпидемиологического исследования.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Тяжелые кожные НР, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром были зарегистрированы на фоне терапии кветиапином.

Дети

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

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$).

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

Системно-органный класс	Очень часто	Часто
Эндокринные нарушения	Повышение концентрации пролактина ¹	
Нарушения метаболизма и питания	Повышение аппетита	
Нарушения со стороны нервной системы	ЭПС ³	Обморок
Нарушения со стороны сосудов	Повышение артериального давления ²	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Ринит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Раздражительность ³

1. Повышение концентрации пролактина у пациентов < 18 лет: > 20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у мужчин; > 26 мкг/л ($\geq 1130,428$ пмоль/л) у женщин при определении в любой момент. Повышение концентрации пролактина > 100 мкг/л отмечалось менее чем у 1 % пациентов.
2. На основании изменений выше клинически значимых границ (на основании адаптированных критериев Национального Института Здравоохранения, NIH) или повышение систолического артериального давления > 20 мм рт. ст. и диастолического артериального давления > 10 мм рт. ст. при измерении в любое время в двух краткосрочных (3–6 недель) плацебо-контролируемых исследованиях у детей и подростков.
3. Примечание: частота соответствует частоте, наблюдаемой у взрослых пациентов, но может иметь различные клинические последствия у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: 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.

Симптомы, отмеченные при передозировке, в основном были следствием усиления известных фармакологических эффектов кветиапина, таких как сонливость и седация, тахикардия и снижение артериального давления, и антихолинергические эффекты.

Передозировка может приводить к увеличению интервала QT, судорогам, эпилептическому статусу, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, спутанности сознания, бреду и/или возбуждению, коме и смерти. У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе риск развития НР при передозировке может увеличиваться (см. раздел 4.4).

Лечение

Специфических антидотов кветиапина нет. В случаях тяжелой интоксикации следует помнить о возможности передозировки несколькими лекарственными препаратами. Рекомендуется проводить интенсивную терапию, направленную 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 электрокардиограммы (ЭКГ). Такой подход не рекомендован в качестве стандартного лечения из-за потенциального негативного влияния физостигмина на внутрисердечную проводимость. Физостигмин можно применять при отсутствии отклонений на ЭКГ. Не следует применять физостигмин при аритмиях, блокадах любой степени или расширении комплекса QRS.

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

Промывание желудка в течение 1 часа после передозировки (после интубации, если пациент без сознания) и назначение активированного угля и слабительных средств может способствовать выведению неабсорбированного кветиапина, однако эффективность этих мер не изучена.

Пристальное медицинское наблюдение должно продолжаться до улучшения состояния пациента.

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 серотониновым рецепторам типа 5HT₂ и дофаминовым рецепторам типов D₁ и D₂ головного мозга. Более высокая селективность к серотониновым рецепторам типа 5HT₂, чем к дофаминовым рецепторам типа D₂, обуславливает основные клинические антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных НР. Кроме того, N-дезалкилкетиапин проявляет высокое сродство к переносчику норадреналина. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α₁-адренорецепторам и меньшим сродством по отношению к α₂-адренорецепторам и серотониновым рецепторам типа 5HT₁. Кветиапин не проявляет заметного сродства к холинергическим мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам. В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

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

Результаты изучения ЭПС у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D₂-рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических A10-дофаминэргических нейронов в сравнении с A9-нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

Фармакодинамические эффекты

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 семинатрием 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 дозах 300 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 дозах 300 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 около 7 часов. Воздействие кветиапина на рецепторы типа 5HT₂ и D₂ продолжается до 12 часов после приема препарата.

Кветиапин не вызывает длительного повышения концентрации пролактина в плазме крови. В исследованиях с различными фиксированными дозами препарата не выявлено различий в уровне пролактина при использовании кветиапина или плацебо. Уровень пролактина при использовании различных фиксированных доз кветиапина не отличался от уровня пролактина при приеме плацебо.

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

При использовании кветиапина в дозе до 800 мг/сут для лечения маниакальных эпизодов от умеренной до выраженной степени тяжести как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами лития или вальпроатом семинатрием, частота ЭПС и сопутствующего

применения антихолинергических препаратов была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина.

Распределение

Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови. Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилкетиапина составляет 35 % от таковой кветиапина.

Биотрансформация

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

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

Элиминация

В среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкетиапина плазмы выводится с мочой. Приблизительно 73 % кветиапина выводится с мочой и 21 % – через кишечник. Менее 5 % кветиапина не подвергается биотрансформации и выводится в неизменённом виде почками или через кишечник.

$T_{1/2}$ кветиапина и N-дезалкилкетиапина составляет около 7 и 12 часов соответственно.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкетиапина линейная.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м²), 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 биотрансформируется в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации кветиапина, что требует корректировки дозы.

Лица пожилого возраста

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

Пол

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кветиапин-СЗ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
лактозы моногидрат (сахар молочный)
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
краситель железа оксид желтый Е 172

Кветиапин-СЗ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
лактозы моногидрат (сахар молочный)
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104

Кветиапин-СЗ, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
лактозы моногидрат (сахар молочный)
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171

алюминиевый лак на основе красителя азорубин (кармуазин) Е-122

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 или 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием.

По 30, 60 или 90 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Свободное пространство в банках и флаконах заполняют ватой медицинской гигроскопической.

На банки, флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящиеся.

Каждую банку, флакон, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Телефон: +7 (495) 137-80-22

Адрес электронной почты: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмоловское,
гп. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

Телефон: +7 (812) 309-21-77

Адрес электронной почты: safety@ns03.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кветиапин-СЗ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC/