

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кетилепт, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кетилепт, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кетилепт, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кетилепт, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кетилепт, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Кетилепт, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: кветиапина фумарат.

Каждая таблетка содержит 28,78 мг кветиапина фумарата, что соответствует 25 мг кветиапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 4,00 мг (см. раздел 4.4.).

Кетилепт, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: кветиапина фумарат.

Каждая таблетка содержит 115,13 мг кветиапина фумарата, что соответствует 25 мг кветиапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 16,00 мг (см. раздел 4.4.).

Кетилепт, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: кветиапина фумарат.

Каждая таблетка содержит 172,70 мг кветиапина фумарата, что соответствует 150 мг кветиапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 24,00 мг (см. раздел 4.4.).

Кетилепт, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: кветиапина фумарат.

Каждая таблетка содержит 230,26 мг кветиапина фумарата, что соответствует 200 мг кветиапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 32,00 мг (см. раздел 4.4.).

Кетилепт, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: кветиапина фумарат.

Каждая таблетка содержит 345,40 мг кветиапина фумарата, что соответствует 300 мг кветиапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 48,00 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Кетилепт, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой буквы E на одной стороне и числа 201 – на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Кетилепт, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой буквы E и числа 202 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Кетилепт, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Розовые, двояковыпуклые овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с двумя стилизованными буквами E, зеркально расположенными на одной стороне таблетки, с риской на обеих сторонах, без или почти без запаха.

С помощью линии разлома таблетку 150 мг можно разделить на равные дозы.

Кетилепт, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Темно-розовые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой буквы E и числа 204 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Кетилепт, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой буквы E и числа 205 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кетилепт показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для:

- лечения шизофрении.
- лечения маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства.
- лечения 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 Кетилепт 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 рекомендованная суточная доза составляет 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства

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

Препарат Кетилепт 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 варьировать в пределах от 200 до 800 мг/сут. Обычно эффективная доза составляет от 400 до 800 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

Лечение депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства

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

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

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

Препарат Кетилепт 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

Пациенты пожилого возраста

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении кветиапина у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуются начинать терапию кветиапином 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 Кетилепт у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены (см. раздел 4.3). Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.4 и 4.8, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Кетилепт следует принимать внутрь, независимо от приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.;
- совместное применение кветиапина и ингибиторов изоферментов цитохрома Р450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеазы ВИЧ (см. раздел 4.5.);
- несмотря на то, что эффективность и безопасность препарата Кетилепт у детей и подростков в возрасте 10–17 лет изучались в клинических исследованиях, применение препарата Кетилепт у пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия при биполярном расстройстве связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, самоповреждения и суицида (событий, связанных с суицидом). Данный риск сохраняется до момента наступления выраженной ремиссии. Ввиду того, что до улучшения состояния пациента с начала лечения может пройти несколько недель или больше, пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением до наступления улучшения.

По данным общепринятого клинического опыта, риск суицида может повыситься на ранних стадиях наступления ремиссии. Следует предупреждать пациентов (особенно относящихся к группе повышенного риска суицида) и их попечителей о необходимости контроля клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, необычного изменения в поведении и необходимости немедленно обратиться к врачу в случае их появления.

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

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе, кветиапина, может развиваться злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) (см. раздел 4.8.). Клинические проявления синдрома включают в себя гипертермию, измененный ментальный статус, мышечную ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, повышение активности креатинфосфокиназы. 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 в пострегистрационном периоде (в том числе, с летальным исходом). Большинство этих случаев тяжелой нейтропии возникало через несколько месяцев после начала терапии кветиапином. Не было выявлено дозозависимого эффекта.

Лейкопения и/или нейтропения разрешалась после прекращения терапии кветиапином. Возможным фактором риска для возникновения нейтропении является предшествующее пониженное количество лейкоцитов и случаи лекарственно-индуцированной нейтропении в анамнезе.

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

У пациентов с количеством нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ 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 (также см. 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 препаратом Кетилепт.

Назначение препарата Кетилепт пациентам, получающим индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии препаратом Кетилепт превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора микросомальных ферментов печени. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препараты вальпроевой кислоты).

Гипергликемия

На фоне приёма 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. Рекомендуется 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), общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение концентрации холестерина липопротеидов 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 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 препарата не установлена. У пациентов с подозрением на кардиомиопатию или миокардит следует оценить целесообразность отмены кветиапина.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении кветиапина сообщалось о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, 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 нежелательные реакции обычно проявляются в виде одного или комбинации нескольких следующих симптомов: обширная кожная сыпь, которая может быть зудящей или сопровождаться появлением пустул, эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и возможная 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 препаратом. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам при наличии в анамнезе злоупотребления алкоголем или лекарственными препаратами.

Пожилые пациенты 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 cerebrovasкулярных осложнений у пациентов с деменцией. Механизм данного увеличения риска не изучен. Аналогичный риск увеличения частоты cerebrovasкулярных осложнений не может быть исключен для других антипсихотических лекарственных средств или других групп пациентов. Кветиапин должен применяться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Анализ применения атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пожилых пациентов, выявил повышение 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 нежелательные лекарственные реакции, обусловленные антихолинергическим действием кветиапина при его применении в рекомендованных дозах или в сочетании с другими препаратами, оказывающими антихолинергические эффекты, а также при передозировке. Следует соблюдать осторожность при применении кветиапина совместно с лекарственными средствами, оказывающими антихолинергические (мускариноподобные) эффекты. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с задержкой мочи или с задержкой мочи в анамнезе, клинически значимой гиперплазией предстательной железы, кишечной непроходимостью или родственными состояниями, 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 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 пострегистрационном периоде было 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-й неделе терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат Кетилепт содержит лактозу.

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

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

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

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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. Также не рекомендовано принимать кветиапин вместе с грейпфрутовым соком.

В фармакокинетическом исследовании с многократным приемом 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).

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.

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

Первый триместр

При анализе небольшого объема опубликованных данных о случаях беременностей у женщин, получавших кветиапин (т. е. от 300 до 1000 исходов беременности), включая описания отдельных случаев и некоторые наблюдательные исследования, не было выявлено повышенного риска пороков развития, связанных с терапией. Однако на основании всех имеющихся данных нельзя сделать однозначный вывод. В исследованиях на животных были продемонстрированы признаки репродуктивной токсичности.

Безопасность и эффективность кветиапина у беременных женщин не установлены. Поэтому, во время беременности кветиапин можно применять только, если ожидаемая польза для женщины оправдывает потенциальный риск для плода.

Третий триместр

При применении антипсихотических препаратов, в том числе кветиапина, в третьем триместре беременности у новорожденных появляется риск развития нежелательных реакций разной степени выраженности и длительности, включая ЭПС и/или синдром «отмены». Сообщалось о возбуждении, гипертонусе, гипотонусе, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или нарушениях кормления. В связи с этим следует тщательно наблюдать за состоянием новорожденных.

Лактация

Данные об экскреции кветиапина в грудное молоко при приеме в терапевтических дозах, основанные на очень ограниченных сведениях из опубликованных сообщений об экскреции кветиапина в грудное молоко, противоречивы. Ввиду отсутствия надежных данных следует принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении терапии препаратом Кетилепт с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

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

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

Вследствие влияния на центральную нервную систему 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 побочные эффекты кветиапина ($\geq 10\%$) – сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, синдром «отмены», повышение концентрации триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС, главным образом, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП), снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и ЭПС.

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных 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 ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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	Снижение концентрации свободного T_3 ²⁴ , гипотиреоз ²¹		Нарушение секреции антидиуретического гормона	

		концентрации ТТГ ²⁴				
Нарушения метаболизма и питания	Повышение концентрации триглицеридов в сыворотке ^{10,30} , повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП) ^{11,30} , снижение концентрации холестерина 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		Нечеткость зрения				

органа 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 ⁷	Панкреатит ¹ , кишечная непроходимость/илеус		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови ³ , повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) ³	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови ³	Желтуха ⁵ , гепатит		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					Ангioneвротический отек ⁵ , синдром Стивенса–Джонсона ⁵	Токсический эпидермальный некролиз, многоформная

						эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, кожная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), кожный васкулит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					Рабдомиолиз	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Задержка мочи			
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния						Синдром отмены у новорожденных ³¹
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Сексуальная дисфункция	Приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушение менструального цикла		
Общие нарушения и реакции	Синдромы отмены (абстиненции) ^{1,9}	Легкая астения, периферические		Злокачественный нейролептический		

в месте введения		отеки, раздражительность, лихорадка		синдром ¹ , гипотермия		
Лабораторные и инструментальные данные				Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови ¹⁴		

1. См. раздел 4.4.
2. Сонливость, особенно возникает в течение первых 2 недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема кветиапина.
3. Возможно бессимптомное повышение (≥ 3 раза от верхней границы нормы (ВГН) при измерении в любое время) активности АСТ, АЛТ и ГГТ в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.
4. Как и другие антипсихотические препараты с α_1 -адреноблокирующим действием, кветиапин часто вызывает ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях - обмороком, особенно в начале терапии при титровании дозы (см. раздел 4.4.).
5. Частота данных нежелательных реакций приведена на основании результатов пострегистрационного наблюдения
6. Повышение концентрации глюкозы крови натощак ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или глюкозы крови после приема пищи ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) хотя бы при однократном определении.
7. Более высокая частота дисфагии на фоне кветиапина по сравнению с плацебо была отмечена только у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.
8. Повышение исходной массы тела не менее чем на 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 при однократном определении.
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 при однократном определении. Очень часто наблюдалось повышение концентрации холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л). Среднее значение данного изменения у этих пациентов составило 41,7 мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).
12. См. выше.
13. Снижение количества тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, хотя бы при однократном определении.
14. Без связи со ЗНС. По данным клинических исследований.
15. Повышение концентрации пролактина у пациентов ≥ 18 лет: >20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у мужчин; >30 мкг/л ($\geq 1304,34$ пмоль/л) у женщин.

16. Может приводить к падению.
17. Снижение концентрации ХС ЛПВП < 40 мг/дл ($< 1,025$ ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл ($< 1,282$ ммоль/л) у женщин.
18. Частота изменения интервала QTс от < 450 мсек. до ≥ 450 мсек. с удлинением ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина среднее изменение интервала QTс 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 явления часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной систем.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от нормального исходного уровня, 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 измерении в любое время.
25. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет).
26. На основании изменения количества нейтрофилов от $\geq 1,5 \times 10^9$ /л от исходных значений до $< 0,5 \times 10^9$ /л в любой момент во время терапии и пациентов с тяжелой нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9$ /л) и инфекцией во всех клинических исследованиях кветиапина (см. раздел 4.4).
27. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменение количества эозинофилов $\geq 1 \times 10^9$ /л при измерении в любое время.
28. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменение количества лейкоцитов $\leq 3 \times 10^9$ /л при измерении в любое время.
29. На основании сообщений о нежелательных явлениях «метаболический синдром» во всех клинических исследованиях кветиапина.
30. У некоторых пациентов в клинических исследованиях отмечалось ухудшение более чем одного метаболического показателя, таких как масса тела, концентрация глюкозы в крови и показатели липидного обмена (см. раздел 4.4).
31. См. раздел 4.6.
32. Может развиваться в момент или вскоре после начала терапии и сопровождаться гипотензией и/или обмороком. Частота установлена на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных нежелательных явлений во всех клинических исследованиях кветиапина.
33. На основании результатов одного ретроспективного нерандомизированного эпидемиологического исследования.

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

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

Дети

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

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

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

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

1. Повышение концентрации пролактина у пациентов < 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 национальные системы 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

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2 а

Телефон.: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: (+374-60) 830073-1012, 1013

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

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 в пострегистрационном периоде. 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 препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия, снижение артериального давления (АД) 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 побочных эффектов при передозировке может увеличиваться (см. раздел 4.4.).

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 нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы (ЦНС), в том числе комы, делирия и явного антихолинергического синдрома, после внутривенного введения физостигмина (в дозе 1–2 мг) под постоянным контролем 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 кветиапина 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 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 5HT₂-серотониновым рецепторам и D₁- и D₂-дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к 5HT₂-серотониновым рецепторам, чем к D₂-дофаминовым рецепторам, обуславливает клинические антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных нежелательных реакций. 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. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин обладают

высоким сродством к гистаминовым и α_1 - адренорецепторам и умеренным сродством по отношению к α_2 -адренорецепторам. Кроме того, кветиапин не обладает или обладает низким сродством к мускариновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкетиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, с которыми могут быть связаны антихолинергические (мускариноподобные) эффекты.

Фармакодинамические эффекты

В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

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

Результаты изучения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D_2 -рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических A10-дофаминергических нейронов в сравнении с A9-нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Кветиапин эффективен в качестве монотерапии при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести. Данные о длительном применении кветиапина для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют. Данные по применению кветиапина в комбинации с вальпроатом 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 $5HT_2$ - и D_2 -рецепторы продолжается до 12 часов после приема препарата.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина.

Распределение

Приблизительно 83% кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

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

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

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

Элиминация

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

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

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкетиапина линейная.

Особые группы пациентов

Пол

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая
лактозы моногидрат
натрия карбоксиметилкрахмал (тип А)
повидон К-90
магния стеарат
кремния диоксид коллоидный безводный

Пленочная оболочка

гипромеллоза
титана диоксид
лактозы моногидрат
макрогол / ПЭГ 3350
триацетин (триацетилглицерол)

Оболочка таблеток 150 мг и 200 мг также содержит:

краситель железа оксид желтый
краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга; по 3 или 6 блистеров в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

.

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. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 г. Будапешт, ул. Керестури, 30-38
Телефон: (+36-1) 803-5555
Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «ЭГИС-РУС»
121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, этаж 13, блок В
Телефон: +7 (495) 363-39-66
Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Беларусь
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь
220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А
Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52
Факс: (017) 227-35-53
Электронная почта: info@egis.by

Республика Армения
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения
0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж
Телефон: +374-10-574509, +374-94555050
Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
ЛП-№(000549)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кетилепт 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