

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

Квентиакс СР, 400 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кветиапин.

Каждая таблетка содержит 400 мг кветиапина (в виде кветиапина гемифумарата).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «400» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Квентиакс СР показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- для лечения шизофрении, включая:
 - профилактику рецидивов у стабильных пациентов;
- для лечения биполярного расстройства, включая:
 - умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды в структуре биполярного расстройства;
 - тяжелые эпизоды депрессии в структуре биполярного расстройства;
 - профилактику рецидивов биполярного расстройства у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства;
- для лечения депрессивного эпизода:
 - комбинированная терапия при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом.

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 (включая профилактику рецидивов у стабильных пациентов)

Лечение биполярного расстройства (умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства)

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

Лечение биполярного расстройства (тяжелых эпизодов депрессии в структуре биполярного расстройства)

Препарат Квентиакс СР следует принимать перед сном. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг. Рекомендуемая суточная доза составляет 300 мг. В клинических исследованиях дополнительная польза при применении препарата в дозе 600 мг в сутки по сравнению с применением в дозе 300 мг в сутки не была продемонстрирована.

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

Препарат Квентиакс СР в дозах, превышающих 300 мг, должен назначаться врачами, имеющими опыт терапии биполярного расстройства.

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

Лечение биполярного расстройства (профилактика рецидивов биполярного расстройства у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства)

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

Лечение депрессивного эпизода (комбинированная терапия при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом)

Препарат Квентиакс СР следует принимать перед сном. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е и 2-е сутки – 50 мг, 3-и и 4-е сутки – 150 мг. Антидепрессивный эффект наблюдался при дозах 150 и 300 мг в сутки в краткосрочных исследованиях в качестве дополнительной терапии (с эсциталопрамом, дулоксетином, бупропионом, циталопрамом, амитриптилином, флуоксетином, пароксетином, сертралином и венлафаксином – см. раздел 5.1.) и в дозе 50 мг в сутки в исследованиях краткосрочной монотерапии. При применении препарата в высоких дозах повышается риск возникновения нежелательных реакций. Поэтому врачам следует применять минимальную эффективную дозу, начиная с 50 мг в сутки. Увеличение дозы со 150 мг в сутки до 300 мг в сутки должно основываться на индивидуальной оценке состояния пациента.

Перевод с приема кветиапина в форме таблеток с быстрым высвобождением на прием препарата Квентиакс СР

Для удобства приема пациенты, в настоящий момент получающие дробную терапию кветиапином в форме таблеток быстрого высвобождения, могут быть переведены на прием

препарата Квентиакс СР один раз в сутки в дозе, эквивалентной общей суточной дозе кветиапина в форме таблеток быстрого высвобождения. В отдельных случаях может потребоваться коррекция дозы.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Так же, как и другие нейролептические средства и антидепрессанты, препарат Квентиакс СР следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста, особенно в начале терапии. Подбор эффективной дозы препарата Квентиакс СР у пациентов пожилого возраста может быть медленнее, а суточная терапевтическая доза ниже, чем у пациентов молодого возраста. Средний плазменный клиренс кветиапина у пациентов пожилого возраста на 30–50 % ниже, чем у пациентов молодого возраста. У пациентов пожилого возраста начальная доза препарата Квентиакс СР составляет 50 мг в сутки. Дозу можно увеличивать на 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа и индивидуальной переносимости до достижения эффективной дозы, которая, вероятно, будет меньше, чем у молодых пациентов.

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

Эффективность и безопасность препарата у пациентов старше 65 лет с депрессивными эпизодами в структуре биполярного расстройства не оценивались.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Вследствие этого следует соблюдать осторожность при применении препарата Квентиакс СР у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию препаратом Квентиакс СР с дозы 50 мг в сутки и увеличивать дозу ежедневно на 50 мг до достижения эффективной дозы с учетом индивидуальной переносимости и клинического ответа.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Квентиакс СР у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент 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, один раз в сутки, натощак (не менее чем за 1 час до приема пищи). Таблетки необходимо проглатывать целиком, не делить, не разжевывать и не разламывать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кветиапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует назначать с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии, у лиц пожилого возраста, пациентов с печеночной недостаточностью, судорогами в анамнезе, риском развития инсульта и аспирационной пневмонии.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

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

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

Другие психические расстройства, для терапии которых применяется кветиапин, также связаны с повышенным риском событий, связанных с суицидом. Кроме того, такие состояния могут быть коморбидными с депрессивным эпизодом. Таким образом, меры предосторожности, применяемые при терапии пациентов с депрессивным эпизодом, должны приниматься и при лечении пациентов с другими психическими расстройствами.

При резком прекращении терапии кветиапином следует принимать во внимание потенциальный риск развития событий, связанных с суицидом.

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

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

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

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

В целом, 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).

Проведенный FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, США) метаанализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, обобщающий данные примерно 4400 детей и подростков и 7700 взрослых пациентов с психическими расстройствами, выявил повышенный риск суицидального поведения на фоне антидепрессантов по сравнению с плацебо у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет. Данный метаанализ не включает исследования, где использовался кветиапин (см. раздел 5.1.).

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

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

Поздняя дискинезия

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

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

Сонливость и головокружение

Во время терапии кветиапином может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы (например, седация) (см. раздел 4.8.). В клинических исследованиях с участием пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства и с депрессивным эпизодом сонливость, как правило, развивалась в течение первых трех дней терапии. Выраженность данной нежелательной реакции в основном была незначительной или умеренной. При развитии выраженной сонливости пациентам с депрессией в структуре биполярного расстройства и пациентам с депрессивным эпизодом могут потребоваться более частые визиты к врачу в течение 2 недель с момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии кветиапином.

На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия и головокружение (см. раздел 4.8.), обычно во время подбора дозы в начале терапии. Пациенты, особенно пожилого возраста, должны соблюдать осторожность, чтобы избежать случайных травм (падений).

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

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

Синдром апноэ во сне

У пациентов, принимавших кветиапин, отмечался 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.

Судороги

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

Злокачественный нейролептический синдром

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе кветиапина, может развиваться злокачественный нейролептический синдром (см. раздел 4.8.). Клинические проявления синдрома включают в себя гипертермию, измененный ментальный статус, мышечную ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови. В таких случаях необходимо отменить прием кветиапина и провести соответствующее лечение.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

В краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях монотерапии кветиапином нечасто отмечались случаи тяжелой нейтропии (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) без инфекции. Сообщалось о развитии агранулоцитоза (тяжелой нейтропии, ассоциировавшейся с инфекциями) у пациентов, получавших кветиапин в рамках клинических исследований (редко), а также при пострегистрационном применении (в том числе с летальным исходом). Большинство этих случаев тяжелой нейтропии возникало через несколько месяцев после начала терапии кветиапином. Не было выявлено дозозависимого эффекта. Лейкопения и (или) нейтропения разрешалась после прекращения терапии кветиапином. Возможными факторами риска для возникновения нейтропии являются предшествующее сниженное 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 количество нейтрофилов (до повышения их количества до $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Также см. раздел 4.5.

Одновременное применение кветиапина с мощными индукторами микросомальных ферментов печени, такими как карбамазепин и фенитоин, способствует снижению концентрации кветиапина в плазме крови и может уменьшать эффективность терапии препаратом Квентиакс СР.

Применение препарата Квентиакс СР у пациентов, получающих индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии препаратом Квентиакс СР превосходит риск, связанный с отменой индукторов 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).

Масса тела

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

Гипергликемия

На фоне приема кветиапина возможно развитие гипергликемии и (или) развитие и обострение сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или комой. Рекомендуется регулярный контроль массы тела и симптомов гипергликемии, таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость, у пациентов, принимающих нейролептики, в том числе кветиапин. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом, пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел 4.8.).

Концентрация липидов в плазме крови

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

Метаболические нарушения

Увеличение массы тела, повышение концентрации глюкозы и липидов в плазме крови у некоторых пациентов может 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 применении кветиапина в терапевтических дозах и при передозировке кветиапина (см. раздел 4.9.). Следует соблюдать осторожность при применении кветиапина, как и других антипсихотических препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с удлинением интервала QT в анамнезе. Также необходимо соблюдать осторожность при применении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTс, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией (см. раздел 4.5.).

Острые реакции, связанные с отменой препарата

При резкой отмене кветиапина могут наблюдаться следующие острые реакции (синдром «отмены»): тошнота, рвота, бессонница, головная боль, головокружение и раздражительность. Поэтому отмену препарата Кветиакс СР 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.

Лица пожилого возраста с деменцией

Препарат Кветиакс СР не показан для лечения психозов, связанных с деменцией. Некоторые атипичные нейролептики в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях

примерно в 3 раза увеличивали риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с деменцией. Механизм данного увеличения риска не изучен. Аналогичный риск увеличения частоты цереброваскулярных осложнений не может быть исключен для других антипсихотических лекарственных средств или других групп пациентов. Препарат Квентиакс СР должен применяться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Анализ применения атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пациентов пожилого возраста, выявил повышение уровня смертности в группе пациентов, получавших препараты этой группы, по сравнению с группой плацебо. Два 10-недельных плацебо-контролируемых исследования кветиапина у аналогичной группы пациентов (n = 710, средний возраст: 83 года, возрастной диапазон: 56–99 лет) показали, что смертность в группе пациентов, принимавших кветиапин, составила 5,5 %, и 3,2 % в группе плацебо. Причины летальных исходов, отмеченных у этих пациентов, соответствовали ожидаемым для данной популяции. Не выявлено причинно-следственной связи между лечением кветиапином и риском повышения смертности у 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 реакции, обусловленные антихолинергическим действием кветиапина при его применении в рекомендованных дозах или при одновременном применении с другими препаратами, оказывающими антихолинергические эффекты, а также при передозировке. Следует соблюдать осторожность при применении кветиапина одновременно с лекарственными средствами, оказывающими антихолинергические (мускариноподобные) эффекты. Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с задержкой мочи или с задержкой мочи в анамнезе, клинически значимой гиперплазией предстательной железы, кишечной непроходимостью или родственными состояниями, при повышении внутриглазного давления или закрытоугольной глаукоме (см. разделы 4.5., 4.8., 4.9., 5.1.).

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 применении препарата Квентиакс СР у пациентов с риском развития аспирационной пневмонии.

Венозная тромбоэмболия

На фоне приема нейролептиков отмечены случаи возникновения венозной тромбоэмболии. До начала и во время терапии антипсихотическими препаратами, в том числе кветиапином, следует оценить факторы риска и принять профилактические меры.

Панкреатит

Во время клинических исследований и пострегистрационного применения были отмечены случаи развития панкреатита, однако причинная связь с приемом препарата не установлена. В пострегистрационных сообщениях указано, что у многих пациентов присутствовали факторы риска развития панкреатита, такие как повышение концентрации триглицеридов в плазме крови (см. пункт «Концентрация липидов в плазме крови»), холелитиаз и употребление алкоголя.

Запор и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника (см. раздел 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.

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 нежелательные реакции

При применении кветиапина очень редко 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 проявлениями (DRESS-синдром), являются потенциально угрожающими жизни нежелательными реакциями. Указанные серьезные нежелательные реакции обычно проявляются в виде одного или более следующих симптомов: обширная кожная сыпь, которая может быть зудящей или сопровождаться образованием пустул, эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и возможная эозинофилия или нейтропения. При возникновении тяжелых кожных нежелательных реакций прием кветиапина следует прекратить.

Дополнительная информация

Долгосрочная безопасность и эффективность препарата Кветиакс СР в качестве дополнительной терапии при лечении большого депрессивного расстройства не изучались, однако профиль безопасности и эффективности изучен при монотерапии.

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

Натрий

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

Дети

Препарат Кветиакс СР 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 некоторые нежелательные реакции (повышение аппетита, повышение концентрации пролактина в сыворотке крови и ЭПС) у детей и подростков наблюдали с большей частотой, чем у взрослых пациентов. 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 одновременном применении препарата Кветиакс СР с другими препаратами, действующими на ЦНС, а также с алкоголем.

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

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

В фармакокинетическом исследовании применение кветиапина в различной дозировке до или одновременно с приемом карбамазепина (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 крови и может снижать эффективность терапии кветиапином. Одновременное применение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450 %) повышением клиренса кветиапина. Применение кветиапина пациентами, получающими индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора микросомальных ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препаратами вальпроевой кислоты) (см. раздел 4.4.).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении антидепрессанта имипрамина (ингибитор изофермента CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор изоферментов CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении с антипсихотическими лекарственными средствами рисперидоном или галоперидолом. Однако одновременный прием кветиапина и тиоридазина приводил к повышению клиренса кветиапина примерно на 70 %.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении циметидина.

При однократном приеме 2 мг лоразепама на фоне приема кветиапина в дозе 250 мг два раза в сутки клиренс лоразепама снижается примерно на 20 %.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном применении кветиапина.

В 6-недельном рандомизированном исследовании совместного применения препарата лития и кветиапина по сравнению с применением плацебо с кветиапином у взрослых пациентов с острым маниакальным эпизодом более высокая частота развития 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.

Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроата натрия и кветиапина при их одновременном 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.

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина и препаратов, способных вызывать 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 в том случае, если ожидаемая польза для матери 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 с грудным молоком при приеме в терапевтических дозах, основанные на очень ограниченных сведениях из опубликованных сообщений об экскреции кветиапина с грудным молоком, противоречивы. Ввиду отсутствия надежных данных следует принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении терапии препаратом 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 преимущественного воздействия на ЦНС препарат Кветиакс СР может вызывать сонливость и влиять на скорость психомоторных реакций, поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами, пока не будет установлена индивидуальная переносимость терапии.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции кветиапина ($\geq 10\%$): сонливость, головокружение, головная боль, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром «отмены», повышение концентрации триглицеридов в сыворотке крови, повышение концентрации общего холестерина (главным образом холестерина ЛПНП) в сыворотке крови, снижение сывороточной концентрации холестерина ЛПВП, увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и ЭПС.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, 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).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 1. Нежелательные реакции при терапии кветиапином

СОК	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Снижение концентрации гемоглобина ²²
Часто	Лейкопения ^{1,28} , снижение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов ²⁷
Нечасто	Нейтропения ¹ , тромбоцитопения, анемия, снижение количества тромбоцитов ¹³
Редко	Агранулоцитоз ²⁶
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности (включая аллергические кожные реакции)
Очень редко	Анафилактические реакции ⁵
<i>Эндокринные нарушения</i>	

Часто	Гиперпролактинемия ¹⁵ , снижение концентрации общего Т4 ²⁴ , снижение концентрации свободного Т4 ²⁴ , снижение концентрации общего Т3 ²⁴ , повышение концентрации ТТГ ²⁴ в плазме крови
Нечасто	Снижение концентрации свободного Т3 ²⁴ , гипотиреоз ²¹
Очень редко	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Повышение сывороточных концентраций триглицеридов ^{10,30} , общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП) ^{11,30} , снижение сывороточной концентрации холестерина ЛПВП ^{17,30} , увеличение массы тела ^{8,30}
Часто	Повышение аппетита, повышение концентрации глюкозы до уровня гипергликемии ^{6,30}
Нечасто	Сахарный диабет ^{1,5} , ухудшение течения уже имеющегося сахарного диабета, гипонатриемия ¹⁹
Редко	Метаболический синдром ²⁹
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Необычные и кошмарные сновидения, суицидальные мысли и суицидальное поведение ²⁰
Редко	Сомнамбулизм и связанные с ним явления, такие как речь во сне и расстройство пищевого поведения во сне
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головокружение ^{4,16} , сонливость ^{2,16} , головная боль, ЭПС ^{1,21}
Часто	Дизартрия
Нечасто	Судороги ¹ , синдром «беспокойных ног», поздняя дискинезия ^{1,5} , обморок ^{4,16} , спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия ⁴ , ощущение сердцебиения ²³
Нечасто	Удлинение интервала QT ^{1, 12,18} , брадикардия ³²
Частота неизвестна	Кардиомиопатия, миокардит
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Ортостатическая гипотензия ^{4,16}
Редко	Венозная тромбоэмболия ¹
Частота неизвестна	Инсульт ³³
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка ²³

Нечасто	Ринит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Сухость слизистой оболочки полости рта
Часто	Диспепсия, запор, рвота ²⁵
Нечасто	Дисфагия ⁷
Редко	Панкреатит ¹ , кишечная непроходимость/илеус
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) ³ , гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) ³ в плазме крови
Нечасто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) ³ в плазме крови
Редко	Желтуха ⁵ , гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко	Ангioneвротический отек ⁵ , синдром Стивенса-Джонсона ⁵
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), кожный васкулит
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
Очень редко	Рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Задержка мочи
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>	
Частота неизвестна	Синдром «отмены» у новорожденных ³¹
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Сексуальная дисфункция
Редко	Приапизм, галакторея, набухание молочных желез, расстройства менструального цикла
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Синдром «отмены» ^{1,9}
Часто	Легкая астения, периферические отеки, раздражительность, лихорадка
Редко	Злокачественный нейролептический синдром ¹ , гипотермия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Редко	Повышение активности КФК в плазме крови ¹⁴

1. См. раздел 4.4.

2. Сонливость обычно возникает 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 раза от верхней границы нормы при определении в любое время) активности АСТ, АЛТ и ГГТ в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.
4. Как и другие антипсихотические препараты с α_1 -адреноблокирующим действием, кветиапин часто вызывает ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях – обмороком, особенно в начале терапии при титровании дозы (см. раздел 4.4.).
5. Частота данных нежелательных реакций приведена на основании результатов пострегистрационного наблюдения.
6. Концентрация глюкозы в плазме крови натощак ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или постпрандиальной концентрации глюкозы ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) хотя бы при 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 триглицеридов ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократно.
11. Повышение концентрации общего холестерина ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократно. 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. Количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л хотя бы однократно в любое время.
14. По данным сообщений о нежелательных явлениях повышения активности КФК, не ассоциированного со злокачественным нейролептическим синдромом, в клинических исследованиях.
15. Повышение концентрации пролактина у пациентов ≥ 18 лет: > 20 мкг/л ($> 869,56$ пмоль/л) у мужчин, > 30 мкг/л ($\geq 1304,34$ пмоль/л) у женщин при определении в любой момент.
16. Может приводить к падению.
17. Снижение концентрации холестерина ЛПВП < 40 мг/дл ($< 1,025$ 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 мсек до ≥ 450 мсек с удлинением ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина среднее изменение интервала QTc до клинически значимого уровня и частота этого изменения в группе кветиапина и группе плацебо не различались.
19. Изменение от > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л хотя бы однократно.
20. Случаи суицидальных намерений и суицидального поведения были отмечены во время терапии кветиапином или вскоре после ее прекращения (см. раздел 4.4.).
21. См. раздел 5.1.
22. Снижение концентрации гемоглобина ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у мужчин и ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у женщин хотя бы 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 системы.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от нормального исходного содержания, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего T4, свободного T4, общего T3, свободного T3 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 (≥ 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 $> 1 \times 10^9$ /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 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 указана 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 возможно развитие тех же нежелательных реакций, что и у взрослых пациентов. 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.

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

СОК	Нежелательная реакция
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Очень часто	Повышение концентрации пролактина ¹
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Повышение аппетита
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	ЭПС ³
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Очень часто	Повышение артериального давления ²
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Ринит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Рвота
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Раздражительность ³

1. Повышение концентрации пролактина у пациентов < 18 лет: > 20 мкг/л ($\geq 869,56$ пмоль/л) у мужчин, > 26 мкг/л ($\geq 1130,43$ пмоль/л) у женщин при определении в любой момент. Менее чем у 1 % пациентов отмечалось Повышение концентрации пролактина > 100 мкг/л отмечалось у менее чем 1 % пациентов.
2. На основании изменений выше клинически значимых границ (адаптировано по критериям Национального Института Здоровья, США – National Health Institute) или повышение систолического артериального давления > 20 мм рт. ст. или 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. 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://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, снижение артериального давления и антихолинергические эффекты. Передозировка может приводить к увеличению интервала QT, судорогам, эпилептическому статусу, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, спутанности сознания, бреда и (или) возбуждению, коме и смерти. У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе риск развития нежелательных реакций 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 делирия, возбуждения 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.

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.

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

Пристальное медицинское наблюдение следует продолжать до улучшения состояния пациента.

В случае передозировки кветиапином пролонгированного действия может наблюдаться отсроченный пик угнетения сознания и пик тахикардии, а также более длительное восстановление по сравнению с передозировкой кветиапина немедленного высвобождения.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AH04.

Механизм действия

Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкетиапин (норкетиапин) взаимодействуют с широким спектром нейротрансмиттерных рецепторов головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин проявляют высокое сродство к $5HT_2$ -серотониновым рецепторам и

D_1 -, D_2 -дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к $5HT_2$ -серотониновым рецепторам, чем к D_2 -дофаминовым рецепторам, обуславливает основные клинические антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных нежелательных реакций. Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к $5HT_{1A}$ -серотониновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкетиапин проявляет к ним высокое сродство. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$ -серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкетиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата. 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 у животных кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

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

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

Клиническая эффективность

В краткосрочном (9-недельном) исследовании у пациентов без деменции в возрасте от 66 до 89 лет (19 % пациентов были старше 75 лет) с большим депрессивным расстройством прием кветиапина с пролонгированным высвобождением в дозах от 50 мг до 300 мг в сутки (дозу подбирали с учетом переносимости и клинического ответа, средняя суточная доза препарата составила 160 мг) уменьшал выраженность симптомов депрессии по шкале MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга) (среднеквадратичное изменение – 7,54 балла) по сравнению с плацебо. За исключением частоты развития ЭПС, переносимость кветиапина с пролонгированным высвобождением при приеме один раз в сутки у пациентов пожилого возраста была сопоставима с переносимостью у пациентов в возрасте 18–65 лет.

Частота развития ЭПС и увеличение массы тела у стабильных пациентов с шизофренией не возрастает при длительной терапии кветиапином с пролонгированным высвобождением.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Распределение

Максимальные концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) кветиапина и N-дезалкилкветиапина достигаются примерно через 6 часов после приема кветиапина с пролонгированным высвобождением. Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилкветиапина составляет 35 % от таковой кветиапина.

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

При приеме кветиапина с пролонгированным высвобождением один раз в сутки в дозе, эквивалентной суточной дозе кветиапина с быстрым высвобождением, принимаемой за два приема, наблюдали сходные показатели AUC, но $C_{\max}$ была на 13 % меньше. Величина AUC метаболита N-дезалкилкветиапина была на 18 % меньше.

Исследования влияния приема пищи на биодоступность кветиапина показали, что прием пищи с высоким содержанием жиров приводит к статистически значимому увеличению $C_{\max}$ и AUC

для кветиапина с пролонгированным высвобождением – примерно на 50 % и 20 % соответственно. Прием пищи с низким содержанием жиров не оказывал значимого влияния на $C_{\max}$ и AUC кветиапина. Рекомендуется принимать препарат Кветиакс СР один раз в сутки отдельно от приема пищи.

Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Установлено, что изофермент CYP3A4 является ключевым изоферментом метаболизма кветиапина, опосредованного системой цитохрома P450. N-дезалкилкветиапин образуется с участием изофермента CYP3A4.

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

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 и 12 часов соответственно. В среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкветиапина плазмы выводятся почками. Приблизительно 73 % кветиапина выводится почками и 21 % – через кишечник. Кветиапин активно метаболизируется в печени, менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизмененном виде почками или через кишечник.

Особые группы пациентов

Пол

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

Лица пожилого возраста

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

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 коррекции дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза (4000 mPas/тип 2208)
Гипромеллоза (100 mPas/тип 2208)
Лактозы моногидрат (тип 200)
Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН101)
Натрия цитрата дигидрат
Магния стеарат

Оболочка пленочная

Пленкообразующая смесь:

- гипромеллоза 5сР
- титана диоксид (Е171)
- макрогол/ПЭГ 400

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 3, 5, 6, 9 или 10 блистеров помещают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003247)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Квентиакс СР 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.