

НД РБ
2602 Б-2023



Общая характеристика лекарственного препарата

1. Наименование лекарственного препарата

Кутипин 25 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг

Кутипин 200 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

2. Качественный и количественный состав

Кутипин 25: каждая покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит 25 мг кветиапина (в форме кветиапина фумарата).

Кутипин 200: каждая покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит 200 мг кветиапина (в форме кветиапина фумарата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кутипин 25: оранжево-коричневые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, гладкие с обеих сторон.

Кутипин 200: белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с разделительной риской с одной стороны и гладкие с другой стороны. При помощи риски таблетка Кутипин 200 может быть разделена на две равные дозы.

4. Клинические данные

4.1. Показания к применению

Лечение шизофрении.

Лечение биполярных расстройств включая:

- лечение маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярном расстройстве;
- лечение больших депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве;
- профилактика рецидивов маниакальных или депрессивных эпизодов у пациентов с биполярными расстройствами, ранее реагировавших на лечение кветиапином.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для каждого показания имеется свой режим дозирования. Таким образом, следует убедиться, что пациенты получили понятную им информацию о режиме дозирования, соответствующему их заболеванию.

Взрослые

Лечение шизофрении

Таблетки кветиапина принимают 2 раза в сутки. Суточная доза в течение первых 4-х дней лечения составляет 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) и 300 мг (4-й день).

Начиная с 4-го дня дозу титруют до достижения обычной эффективной дозы, составляющей 300 - 450 мг в сутки. В зависимости от клинического ответа и индивидуальной переносимости препарата, эффективная доза может составлять 150 - 750 мг в сутки.

Лечение маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярном расстройстве

Таблетки кветиапина принимают 2 раза в сутки. Суммарная суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 100 мг (1-й день), 200 мг (2-й день), 300 мг (3-й день) и 400 мг

НД РБ
2602 Б-2023
(4-й день). Дальнейшее увеличение дозы (до достижения 800 мг в сутки на 6-й день приема) должно быть не более чем на 200 мг в сутки.

В зависимости от клинической реакции и индивидуальной переносимости, эффективная доза может составлять 200 - 800 мг в сутки. Обычно эффективная доза составляет 400 - 800 мг в сутки.

Лечение больших депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве

Таблетки кветиапина принимают один раз в сутки перед сном.

Суточная доза в течение первых 4-х дней терапии составляет 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) и 300 мг (4-й день). Рекомендуются суточная доза составляет 300 мг.

По данным клинических исследований, не наблюдалось дополнительных преимуществ при применении дозы 600 мг по сравнению с дозой 300 мг (см. раздел 5.1). Однако некоторым пациентам доза 600 мг оказалась более эффективной.

Дозы, превышающие 300 мг/сутки должны назначаться врачом, имеющим опыт лечения биполярных расстройств. По результатам клинических исследований, если возникает вопрос о развитии толерантности у некоторых пациентов, целесообразно рассмотреть возможность снижения суточной дозы до 200 мг.

Профилактика рецидивов биполярных расстройств

Для профилактики маниакальных, смешанных или депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве у пациентов, у которых кветиапин был эффективным при лечении острого биполярного расстройства, терапию следует продолжать в той же дозе. В зависимости от результатов лечения и индивидуальной переносимости каждого пациента, суточная доза может быть скорректирована от 300 до 800 мг в сутки, разделенных на два приема. Важно отметить, что для поддержания терапии следует избирать наименьшую эффективную дозу.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Как и другие антипсихотические препараты, кветиапин следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, особенно в начале курса лечения.

Скорость титрования доз может быть медленной, а суточная терапевтическая доза ниже, по сравнению с молодыми пациентами, в зависимости от индивидуальной клинической реакции и переносимости препарата. У пожилых пациентов плазменный клиренс кветиапина был снижен на 30-50 % по сравнению с более молодыми пациентами. Эффективность и безопасность лекарственного средства не исследовались при лечении депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве у пациентов старше 65 лет.

Дети и подростки

Кветиапин не рекомендуется применять для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных, доказывающих эффективность и безопасность кветиапина в этой возрастной группе. Данные клинических исследований с контролем плацебо приводятся в разделах 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Нарушение функции почек

Коррекция дозы не требуется у пациентов с почечной недостаточностью.

Нарушение функции печени

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени. Поэтому его с осторожностью назначают пациентам с печеночной недостаточностью, особенно в начале лечения. Начальная доза - 25 мг в сутки. Дозу можно увеличивать ежедневно на 25-50 мг в сутки до достижения эффективной дозы в зависимости от клинической реакции пациента и индивидуальной переносимости.

Способ применения

Таблетки кветиапина принимают внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания



Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременное применение ингибиторов цитохрома P450 3A4, таких как ингибиторы ВИЧ- протеазы, азоловые противогрибковые средства, эритромицин, кларитромицин и нефазодон (см. также раздел 4.5).

2602 Б-2023

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Так как кветиапин имеет несколько показаний к применению, следует учитывать его профиль безопасности по отношению к диагнозу и вводимой дозе для каждого пациента.

Дети и подростки

Кветиапин не рекомендуется детям и подросткам младше 18 лет из-за отсутствия данных, подтверждающих возможность применения кветиапина в этой возрастной группе. В клинических исследованиях с кветиапином было установлено, что кроме известного профиля безопасности, установленного у взрослых (см. раздел 4.8), некоторые побочные эффекты встречались с более высокой частотой у детей и подростков, по сравнению с взрослыми пациентами (повышенный аппетит, повышение уровня пролактина в сыворотке, рвота, ринит и обмороки), а некоторые побочные эффекты имеют различное значение у детей и подростков (например, экстрапирамидные симптомы и раздражительность), один из побочных эффектов ранее не наблюдался в клинических исследованиях у взрослых (повышение артериального давления). У детей и подростков также отмечались изменения результатов тестов функции щитовидной железы.

Кроме того, исследование влияния долгосрочного применения кветиапина на рост и развитие не превышало 26 недель. Также неизвестно влияние долгосрочного использования кветиапина на когнитивную функцию и поведение.

В плацебо-контролируемых исследованиях с участием детей и подростков, страдающих шизофренией, или манией или депрессией при биполярном расстройстве, было показано, что кветиапин, по сравнению с плацебо, повышал частоту экстрапирамидных-симптомов (ЭПС) (см. раздел 4.8).

Самоубийство/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия при биполярном расстройстве связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе повреждений и 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 клинического опыта, риск суицида может повыситься на ранних стадиях наступления ремиссии.

Кроме того, клиницисты должны учитывать возможный риск суицида после внезапной отмены кветиапина, что обусловлено известными факторами риска заболевания, которые лечили кветиапином.

Другие психические расстройства, при которых назначается кветиапин, могут также повышать риск суицида. Более того, эти состояния могут сочетаться с большими депрессивными эпизодами. Таким образом, при лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать такие же предосторожности, как и при лечении больных с большим депрессивным эпизодом.

Пациент с суицидальными мыслями или поведением в анамнезе, а также лица с выраженными суицидальными мыслями до начала лечения относятся к группе повышенного риска суицидальных мыслей или попыток самоубийства, и должны тщательно контролироваться во время лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения по сравнению с группой плацебо в возрасте младше 25 лет.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

На ранних этапах лечения, а также после изменения дозы препарата пациенты, в особенности лица, относящиеся к группе риска, должны находиться под тщательным контролем. Пациенты (а также лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения за любыми клиническими ухудшениями, суицидальным поведением или мыслями, а также необычными изменениями в поведении, и о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении данных симптомов.

В кратковременных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с большим депрессивным эпизодом при биполярном расстройстве повышенный риск событий, связанных с самоубийством наблюдался у молодых взрослых пациентов (младше 25 лет), получавших кветиапин, по сравнению с лицами, получавшими плацебо (3,0 % и 0 % соответственно).

Популяционное ретроспективное исследование кветиапина для лечения пациентов с большим депрессивным расстройством показало повышенный риск самоповреждений и суицида у пациентов в возрасте от 25 до 64 лет, не имевших в анамнезе самоповреждений во время использования кветиапина с другими антидепрессантами.

Риск развития метаболических нарушений

На основании наблюдавшегося в клинических исследованиях риска ухудшения метаболического профиля, включая изменение массы тела, изменение содержания липидов и глюкозы крови (гипергликемии), метаболические параметры следует контролировать в начале и в течение всего курса лечения. Ухудшение этих параметров следует корректировать, исходя из клинической необходимости (см. раздел 4.8).

Экстрапирамидные симптомы

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых пациентов наблюдалась повышенная, по сравнению с плацебо, частота экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у пациентов, получавших лечение по поводу больших депрессивных эпизодов при биполярных расстройствах (см. разделы 4.8 и 5.1).

Применение кветиапина было связано с развитием акатизии с субъективно неприятным или угнетающим беспокойством, потребностью двигаться, часто сопровождающуюся неспособностью спокойно стоять или сидеть. Эти симптомы с большей вероятностью развиваются в течение первых недель лечения. Повышение дозы у пациентов с такими симптомами может оказать вредное воздействие.

Поздняя дискинезия

При развитии признаков и симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность понижения дозы или отмены кветиапина. Симптомы поздней дискинезии могут ухудшаться или впервые возникнуть при отмене лечения (см. раздел 4.8).

Сонливость и головокружение

Лечение кветиапином сопровождалось сонливостью и связанными с ней симптомами, такими как седация (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях с участием пациентов с биполярной депрессией эти симптомы развивались в течение трех дней лечения, а их интенсивность была, в основном, легкой или средней степени. Пациентам, испытывающим сонливость тяжелой степени, может быть потребуется более частое посещение врача на протяжении по крайней мере 2 недель после наступления сонливости или до тех пор, пока симптомы не улучшатся, и, возможно, потребуется прекращение лечения.

Ортостатическая гипотензия

Кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию и связанное с ней головокружение (см. раздел 4.8), особенно, как и сонливость, в начальном периоде титрования дозы. Это может повысить риск случайных травм (падений), особенно у пожилых пациентов. Таким образом, пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность, если они знают о возможных эффектах лечения.



Кветиапин следует с осторожностью применять у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистыми заболеваниями головного мозга или другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии. При возникновении ортостатической гипотензии следует рассмотреть возможность снижения дозы или более медленное титрование дозы, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Синдром апноэ во сне

Синдром остановки дыхания во сне наблюдается у пациентов, получавших кветиапин. Пациентам, совместно принимающим другие лекарственные средства, тормозящие центральную нервную систему, имеющих в настоящее время или имевших в анамнезе апноэ во сне (например, лиц с увеличением массы тела / ожирением, пациенты мужского пола) кветиапин следует назначать с осторожностью.

Эпилептические припадки

В контролируемых клинических исследованиях не обнаружено различий в частоте эпилептических припадков у пациентов, получавших кветиапин и плацебо. Отсутствуют данные о частоте припадков у пациентов, имеющих припадки в анамнезе. Как и в случае других антипсихотических препаратов, следует проявлять осторожность при лечении пациентов, имеющих эпилептические припадки в анамнезе (см. раздел 4.8).

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Злокачественный нейролептический синдром может возникнуть при лечении антипсихотическими препаратами, в том числе и кветиапином (см. раздел 4.8). К его клиническим проявлениям относятся повышение температуры, изменение психического состояния, ригидность мышц, нестабильность вегетативных функций и повышение уровня креатинфосфокиназы. В таких случаях кветиапин следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9 / \text{л}$) наблюдалась в клинических исследованиях с кветиапином. Большинство случаев тяжелой нейтропии развивались в течение нескольких месяцев после начала приема кветиапина и не носили дозозависимый характер. В посмаркетинговый период сообщалось о некоторых случаях со смертельным исходом. Возможными факторами риска развития нейтропии являются уже имеющиеся в анамнезе сниженное количество лейкоцитов или нейтропения, вызванная другими лекарственными средствами. Тем не менее, некоторые случаи произошли у пациентов без ранее существовавших факторов риска. При снижении количества нейтрофилов до $< 1,0 \times 10^9 / \text{л}$ кветиапин следует отменить. Пациенты должны быть под наблюдением для выявления возможных симптомов инфекции и до достижения уровня нейтрофилов $1,5 \times 10^9 / \text{л}$ и выше (см. раздел 4.8 и 5.1).

Возможность развития нейтропии следует учитывать у пациентов с инфекцией или лихорадкой, особенно при отсутствии предрасполагающих факторов, что требует соответствующего лечения.

Пациенты, принимающие кветиапин, должны быть проинформированы о том, что необходимо немедленно сообщить врачу о появлении признаков/симптомов агранулоцитоза или инфекции (например, лихорадка, слабость, летаргия или боль в горле) в любое время терапии. В таком случае необходимо немедленно определить количество лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов в крови пациент, особенно при отсутствии предрасполагающих факторов.

Антихолинергические (мускаринергические эффекты)

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, имеет умеренное или выраженное сродство к различным подтипам мускариновых рецепторов. Это предопределяет возможность развития антихолинергических побочных эффектов при применении кветиапина в рекомендуемых дозах совместно с другими препаратами, имеющими

антихолинергические свойства, а также при передозировке. Кветиапин следует применять с осторожностью у пациентов, совместно получающих другие препараты с антихолинергическими (мускариновыми) свойствами. Также кветиапин следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим или ранее имевшим задержку мочи, клинически значимую гипертрофию предстательной железы, кишечную непроходимость или сопутствующие состояния, повышенное внутриглазное давление или узкоугольную глаукому (см. разделы 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9).

Взаимодействия

См. также раздел 4.5.

При одновременном применении с сильными индукторами печеночных ферментов, такими как карбамазепин или фенитоин, существенно снижается концентрация кветиапина в плазме крови, что может повлиять на эффективность кветиапина. У пациентов, получающих индукторы печеночных ферментов, лечение кветиапином может быть начато только в тех случаях, когда врач считает, что предполагаемая польза от применения кветиапина превышает риск отмены индуктора печеночных ферментов. Важно, чтобы любое изменение дозы индуктора было постепенным, и при необходимости его следует заменить на не индуцирующее лекарственное средство (например, натрия вальпроат).

Масса тела

У пациентов, которые принимали кветиапин, отмечено увеличение массы тела; изменение массы тела следует мониторировать и корректировать, рассматривая как клинически важное изменение, в соответствии с имеющимися указаниями по применению антипсихотических препаратов (см. разделы 4.8 и 5.1).

Гипергликемия

При применении кветиапина имели место редкие сообщения о развитии гипергликемии и/или обострения ранее существовавшего сахарного диабета, связанные иногда с развитием кетоацидоза или комы, иногда со смертельным исходом, описаны в редких случаях (см. раздел 4.8). Увеличение массы тела в некоторых случаях может быть предрасполагающим фактором. Необходимо клиническое наблюдение в соответствии с основными правилами применения антипсихотических препаратов. Пациенты, принимающие антипсихотические препараты, включая и кветиапин, должны наблюдаться по поводу развития признаков и симптомов гипергликемии (полидипсии, полиурии, полифагии и слабости). Больным сахарным диабетом или с факторами риска развития сахарного диабета необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови. Необходимо регулярно контролировать массу тела.

Липиды

В ходе клинических исследований с кветиапином наблюдались случаи увеличения уровня триглицеридов, ЛПНП и общего холестерина и снижение холестерина ЛПВП (см. раздел 4.8). Изменения уровня липидов следует контролировать и корректировать, рассматривая их как клинически значимые.

Удлинение интервала QT

В ходе клинических исследований и применения в соответствии с инструкцией, лечение кветиапином не было связано с постоянным удлинением интервала QT.

В постмаркетинговом периоде при применении терапевтических доз (см. раздел 4.8), а также при передозировке (см. раздел 4.9), имелись сообщения об удлинении интервала QT. Так же, как при назначении других антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или у которых в семейном анамнезе наблюдалось удлинение интервала QT. Так же следует соблюдать осторожность при сочетании кветиапина с препаратами которые увеличивают интервал QT, нейролептиками, особенно у пожилых пациентов, пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией, гипомagneмией (см. раздел 4.5).



Кардиомиопатия и миокардит

В клинических исследованиях и при применении кветиапина в пострегистрационном периоде поступали сообщения о развитии кардиомиопатии и миокардита (см. раздел 4.8). Лечение кветиапином следует пересмотреть 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 симптомами (DRESS-синдром), которые могут быть жизнеугрожающими или фатальными. Тяжелые кожные нежелательные реакции обычно проявляются в виде одного или нескольких из следующих симптомов: обширная кожная сыпь, которая может сопровождаться зудом или пустулами, эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и потенциальная эозинофилия или нейтропения. Большинство этих реакций возникали в течение 4 недель после начала терапии кветиапином, некоторые DRESS-реакции возникали в течение 6 недель после начала терапии кветиапином. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти тяжелые кожные реакции, следует немедленно отменить кветиапин и рассмотреть альтернативное лечение.

Синдром отмены

Острые симптомы отмены, такие как бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность были описаны после резкого прекращения приема кветиапина. Рекомендуется постепенная отмена кветиапина путем снижения дозы в течение как минимум 1-2-х недель (см. раздел 4.8).

Пожилые пациенты с психозом на фоне деменции

Кветиапин не разрешен для лечения пациентов с психозом на фоне деменции.

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях по применению некоторых атипичных нейролептиков при лечении пожилых пациентов с деменцией было выявлено 3-кратное увеличение риска развития цереброваскулярных побочных эффектов в группе пациентов, получающих нейролептики, в сравнении с группой плацебо. Механизм этого увеличения не известен. Повышенный риск не может быть исключен для других нейролептиков или других групп пациентов. Кветиапин следует использовать с осторожностью у пациентов с факторами риска развития инсульта.

Мета-анализ исследований атипичных нейролептиков демонстрирует, что у пожилых пациентов с психозом на фоне деменции существует повышенный риск смерти по сравнению с группой плацебо. Однако в двух 10-недельных плацебо-контролируемых исследованиях в той же популяции пациентов ($n = 710$, средний возраст: 83 года, диапазон: 56-99 лет) уровень смертности в группе пациентов, принимающих кветиапин, составил 5,5 %, а в группе плацебо - 3,2 %. В этих исследованиях пациенты умерли от целого ряда причин, которые согласуются с предположениями для этой группы населения. Эти данные не позволяют установить причинно-следственную связь между приемом кветиапина и смертью пожилых пациентов с деменцией.

Пожилые пациенты с болезнью Паркинсона (БП)/паркинсонизм

Ретроспективное исследование кветиапина на основании опроса населения для лечения пациентов с большим депрессивным расстройством показало повышенный риск смертности при применении кветиапина у пациентов в возрасте > 65 лет. Эта связь отсутствовала, в случае если пациенты с БП были удалены из анализа. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пожилым пациентам с БП.

Дисфагия

На фоне лечения кветиапином отмечены случаи возникновения дисфагии (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с высоким риском развития аспирационной пневмонии.



Запор и кишечная непроходимость

Запор является фактором риска развития непроходимости кишечника. Имеются сообщения, когда на фоне применения кветиапина имели место случаи развития запора и кишечной непроходимости (см. раздел 4.8), включая случаи с летальным исходом у пациентов группы высокого риска развития непроходимости кишечника, в том числе получающих сопутствующие препараты, которые снижают моторику кишечника, даже при отсутствии жалоб. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов с кишечной непроходимостью и, при необходимости, оказание неотложной помощи.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Случаи развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) были зарегистрированы у пациентов, принимающих антипсихотические препараты. Так как у пациентов, получающих антипсихотические препараты, часто имеются приобретенные факторы риска ВТЭ, все возможные факторы риска ВТЭ должны быть определены до и во время лечения кветиапином и проведены профилактические меры.

Панкреатит

В клинических исследованиях и во время постмаркетингового периода сообщалось о случаях развития панкреатита на фоне приема кветиапина. Среди постмаркетинговых сообщений не во всех случаях у пациентов были отмечены факторы риска развития панкреатита, однако многие пациенты имели факторы риска (увеличение уровня триглицеридов (см. раздел 4.4), желчные камни, употребление алкоголя).

Злоупотребление и передозировка

Сообщалось о случаях злоупотребления и передозировки. Рекомендуются при назначении кветиапина пациентам с алкогольной или наркотической зависимостью соблюдать осторожность.

Дополнительная информация

Имеются ограниченные данные о применении кветиапина в сочетании с дивалпроексом и препаратами лития при лечении маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени. Однако комбинированная терапия переносится хорошо (см. также разделы 4.8 и 5.1). Полученные данные демонстрируют аддитивный эффект на 3-й неделе.

Лактоза

Таблетки Кутипин содержат лактозу. Пациенты с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не должны принимать это лекарственное средство.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Учитывая влияние на центральную нервную систему кветиапин следует использовать с осторожностью в комбинации с другими препаратами, действующими на ЦНС и употреблением алкоголя.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, получающих другие препараты, обладающие антихолинергическим(мускариновым) действием (см. раздел 4.4).

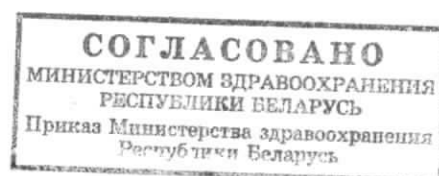
Ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4

Цитохром P450 (CYP) 3A4 является основным ферментом, ответственным за цитохром P450 опосредованный метаболизм кветиапина. В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременный прием кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом (ингибитор CYP3A4) вызвал 5-8-кратное увеличение AUC кветиапина. Поэтому одновременное применение кветиапина с ингибиторами CYP3A4 противопоказано.

Грейпфрутовый сок

Не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок во время лечения кветиапином.

Индукторы печеночных ферментов



В клинических исследованиях, проведенных для оценки фармакокинетики кветиапина, разные дозы кветиапина принимали до и во время лечения карбамазепином (индуктор печеночных ферментов). Совместное применение кветиапина и карбамазепина значительно повышает клиренс кветиапина, что приводит к снижению системного воздействия кветиапина (по данным AUC) в среднем до 13 % от AUC при монотерапии кветиапином. В результате этого взаимодействия снижается концентрация кветиапина в плазме, что оказывает влияние на эффективность лечения кветиапином.

Совместное применение кветиапина и фенитоина (индуктор микросомальных ферментов печени) вызывает значительное увеличение клиренса кветиапина примерно до 450 %. Пациентам, получающим индуктор печеночных ферментов, можно начать лечение кветиапином только в тех случаях, когда врач считает, что предполагаемая польза от приема кветиапина превышает потенциальный риск отмены индуктора печеночных ферментов. Любое изменение дозы индукторов ферментов печени должно быть постепенным; можно заменить индуктор на не-индуктор (например, вальпроат натрия) (см. также раздел 4.4).

Ингибиторы CYP 2D6, CYP 3A4 и CYP 2D6

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при совместном применении кветиапина и антидепрессантов имипрамина (ингибитор CYP 2D6) и флуоксетина (ингибитор CYP 3A4 и CYP 2D6).

Нейролептики

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при совместном применении кветиапина и антипсихотических средств рисперидона и галоперидола. Одновременное применение кветиапина и тиоридазина может привести к повышению клиренса кветиапина примерно до 70 %.

Циметидин

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при совместном применении кветиапина и циметидина.

Препараты лития

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при совместном применении кветиапина и препаратов лития.

В 6-недельном рандомизированном исследовании комбинации лития и кветиапина с пролонгированным высвобождением в сравнении с комбинацией кветиапина с пролонгированным высвобождением и плацебо у взрослых пациентов с острой манией экстрапирамидные побочные эффекты (в особенности тремор), сонливость и увеличение массы тела наблюдались чаще в группе, где литий принимался совместно с кветиапином, по сравнению с группой кветиапина и плацебо (см. раздел 5.1).

Вальпроат натрия

Фармакокинетика кветиапина и вальпроата натрия существенно не изменяется при их одновременном применении. Ретроспективное исследование с участием детей и подростков, которые получали вальпроат натрия и кветиапин по отдельности или оба препарата одновременно выявило более высокую частоту лейкопении и нейтропении в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии.

Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Исследования по взаимодействию кветиапина и часто используемых сердечно-сосудистых лекарственных средств не проводились.

Следует проявлять осторожность при назначении кветиапина пациентам, которые принимают препараты, вызывающие электролитный дисбаланс или удлинение интервала QTc.

Иммуноферментный тест определения метадона и трициклических антидепрессантов

Имеются сообщения о ложноположительных результатах иммуноферментного теста определения метадона и трициклических антидепрессантов у пациентов, которые принимали кветиапин. В таких случаях для подтверждения сомнительных результатов иммунологического скрининга следует провести определение методом хроматографии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Первый триместр

Умеренное количество опубликованных данных о беременных, принимавших кветиапин (300-1000 исходов беременности), включая отдельные отчеты и исследования по данным наблюдений, не предполагают повышенного риска возникновения пороков развития плода из-за лечения кветиапином. Однако, исходя из всех имеющихся данных, нельзя сделать однозначный вывод, так как исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Кветиапин следует использовать при беременности только в тех случаях, когда врач считает, что предполагаемая польза от приема кветиапина превышает потенциальный риск для плода.

Третий триместр

Новорожденные, матери которых принимали антипсихотические средства (в том числе кветиапин) в третьем триместре беременности, находятся в группе риска развития побочных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и/или синдром отмены, которые могут быть разной степени тяжести и продолжительности. Имели место сообщения о следующих проявлениях: ажитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, расстройство дыхания или расстройство питания. Новорожденные, матери которых принимали антипсихотические средства (в том числе кветиапин) в третьем триместре беременности, должны находиться под тщательным наблюдением.

Лактация

Основываясь на очень ограниченных данных, полученных из опубликованных сообщений об экскреции кветиапина в грудное молоко человека, экскреция лекарственного средства в терапевтических дозах остается неопределенной. Риск для новорожденного не может быть исключен. Поэтому решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или продолжении/прекращении терапии кветиапином следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лекарственного средства для матери.

Фертильность

Влияние кветиапина на фертильность человека не исследовалось.

Эффекты, связанные с повышенным уровнем пролактина, наблюдались у крыс. Но данная информация не имеет прямого отношения к людям (см. 5.3).

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

Учитывая влияние кветиапина на центральную нервную систему, при его применении может снижаться способность концентрации внимания и возникать сонливость. Поэтому пациентам следует рекомендовать на время лечения воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам Кутипин может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, но $\leq 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, но $\leq 1/100$), редко ($> 1/10000$, но $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями ($\geq 10\%$) кветиапина являются сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, синдром отмены, повышение уровня триглицеридов, общего холестерина (главным образом холестерина и липопротеидов низкой плотности), снижение уровня липопротеидов высокой



плотности, увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.

НД РБ

2602 Б-2023

<i>Частота: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, </10), нечасто (> 1/1000, </100), редко (> 1/10000, </1000, очень редко (</10000).</i>	
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Снижение уровня гемоглобина ²² .
Часто	Лейкопения ^{1, 28} , снижение количества нейтрофилов, увеличение количества эозинофилов ²⁷ .
Нечасто	Анемия, снижение количества тромбоцитов ¹³ , нейтропения ¹ .
Редко	Агранулоцитоз ²⁶ .
<i>Со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Гиперчувствительность (в том числе кожные аллергические реакции).
Очень редко	Анафилактические реакции ⁵ .
<i>Со стороны эндокринной системы</i>	
Часто	Гиперпролактинемия ¹⁵ , снижение уровней общего Т ₄ ²⁴ , свободного Т ₄ ²⁴ и общего Т ₃ ²⁴ , повышение уровня тиреотропного гормона ²⁴ .
Нечасто	Снижение уровня свободного Т ₃ ²⁴ , недостаточность функции щитовидной железы ²¹ .
Очень редко	Неадекватная секреция антидиуретического гормона.
<i>Со стороны обмена веществ и питания</i>	
Очень часто	Повышение уровней триглицеридов в сыворотке крови ^{10, 30} , повышение уровня общего холестерина (преимущественно ЛПНП) ^{11, 30} , снижение уровня холестерина ЛПВП ^{17, 30} , увеличение массы тела ^{8, 30} .
Часто	Повышение аппетита, повышение уровня глюкозы в крови до гипергликемического уровня ^{6, 30} .
Нечасто	Гипонатриемия ¹⁹ , сахарный диабет ^{1, 5, 6} , ухудшение течения существующего сахарного диабета.
Редко	Метаболический синдром ²⁹ .
<i>Психические расстройства</i>	
Часто	Ненормальные сновидения и кошмары, суицидальные мысли и суицидальное поведение ²⁰ .
Редко	Сомнабулизм, разговор во время сна, расстройство пищевого поведения во время сна.
<i>Со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головокружение ^{4, 16} , сонливость ^{2, 16} , головная боль,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	экстрапирамидные симптомы ^{1, 21} .
Часто	Дизартрия.
Нечасто	Эпилептические припадки ¹ , синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия ^{1, 5} , обмороки ^{4, 16} .
<i>Со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия ⁴ , сердцебиение ²³ .
Нечасто	Удлинение интервала QT ^{1, 12, 18} , брадикардия ³² .
Частота неизвестна	Кардиомиопатия, миокардит
<i>Со стороны органов зрения</i>	
Часто	Нечеткость зрения.
<i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Задержка мочи.
<i>Со стороны сосудов</i>	
Часто	Ортостатическая гипотензия ^{4, 16} .
Редко	Венозная тромбоэмболия ¹ .
Частота неизвестна	Инсульт ³³
<i>Со стороны органов дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка ²³ .
Нечасто	Ринит.
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Сухость во рту.
Часто	Запор, диспепсия, рвота ²⁵ .
Нечасто	Дисфагия ⁷ .
Редко	Панкреатит ¹ , кишечная непроходимость/илеус.
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение уровня в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) ³ , повышение уровня гамма-ГТ ³ .
Нечасто	Повышение уровня в сыворотке крови аспартатаминотрансферазы (АЛТ) ³ .
Редко	Желтуха ⁵ , гепатит.
<i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко	Отек Квинке ⁵ , синдром Стивенса-Джонсона ⁵ .
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными

	проявлениями (DRESS), кожный васкулит.
<i>Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани</i>	
Очень редко	Рабдомиолиз.
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>	
Частота неизвестна	Синдром отмены у новорожденных ³¹ .
<i>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Нарушение половой функции.
Редко	Приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушение менструального цикла.
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	Синдром отмены препарата ^{1,9} .
Часто	Легкая астения, периферические отеки, раздражительность, лихорадка.
Редко	Нейролептический злокачественный синдром ¹ , гипотермия.
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	
Редко	Повышение уровня креатин-фосфокиназы крови ¹⁴ .

(1) См. раздел 4.4.

(2) Сонливость может возникать в течение первых двух недель лечения и обычно проходит при продолжении лечения.

(3) У некоторых пациентов во время применения кветиапина отмечены бессимптомные повышения сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) или гамма-ГТ (повышение в три раза превосходящее верхнюю границу нормы). Как правило, оно было обратимым на фоне продолжающегося приема кветиапина.

(4) При совместном применении антипсихотических средств (в том числе кветиапина) и альфа-1-адреноблокаторов возможно развитие ортостатической гипотензии с головокружением, тахикардией и у некоторых пациентов обмороков, особенно в период первоначального подбора дозы (см. раздел 4.4).

(5) Определение частоты этих побочных реакций основано на постмаркетинговых данных для кветиапина с немедленным высвобождением.

(6) Уровень глюкозы в крови натощак ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или после еды - ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л), имел место как минимум один случай.

(7) Увеличение частоты случаев дисфагии при применении кветиапина в сравнении с группой плацебо наблюдалось лишь в клинических исследованиях по лечению депрессии при биполярных расстройствах.

(8) На основании увеличения массы тела более чем на 7 % по сравнению с исходным. Наблюдается преимущественно в первые недели лечения у взрослых.

(9) Проявления синдрома отмены, которые наиболее часто наблюдались во время плацебо-контролируемых клинических исследований по монотерапии кветиапином: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение, раздражительность. Частота этих реакций значительно уменьшалась через неделю после прекращения приема лекарственного средства.

(10) Уровень триглицеридов ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) (возраст пациентов ≥ 18 лет) или ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) (возраст пациентов < 18 лет), имел место как минимум один случай.



(11) Уровень холестерина ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) (возраст пациентов ≥ 18 лет) или ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) (возраст пациентов < 18 лет), имел место как минимум в одном случае. Увеличение уровня холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) отмечалось очень часто. Среднее значение уровня холестерина ЛПНП среди пациентов, у которых этот показатель был увеличен $41,7$ мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).

(12) См. текст ниже.

(13) Количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л отмечено по крайней мере в одном случае.

(14) На основании клинических исследований установлено, что повышение уровня креатинфосфокиназы в крови не связано со злокачественным нейролептическим синдромом.

(15) Уровень пролактина > 20 мкг/л ($> 869,56$ пмоль/л) (возраст пациентов > 18 лет) у мужчин; > 30 мкг/л ($> 1304,34$ пмоль/л) женщины в любое время.

(16) Может привести к падениям.

(17) Уровень холестерина ЛПВП < 40 мг/дл ($1,025$ ммоль/л) у мужчин; < 50 мг/дл ($1,282$ ммоль/л) у женщин определяемый в любой момент.

(18) Количество пациентов, у которых имело место изменение интервала QT от < 450 мсек до ≥ 450 мсек с ≥ 30 мсек увеличением. В плацебо-контролируемых исследованиях среднее значение показателя и количество пациентов, у которых изменен интервал QTс до клинически значимого уровня сопоставимы в группе кветиапина и плацебо.

(19) Изменение от > 132 ммоль/л до < 132 ммоль/л наблюдалось по крайней мере в одном случае.

(20) Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения были зарегистрированы во время лечения кветиапином в ранние сроки или после прекращения лечения (см. раздел 4.4 и 5.1).

(21) См. раздел 5.1.

(22) Снижение уровня гемоглобина до ≤ 13 г/дл ($8,07$ ммоль/л) у мужчин и ≤ 12 г/дл ($7,45$ ммоль/л) у женщин, наблюдалось как минимум у одного из 11 % пациентов, получавших кветиапин, во всех открытых клинических испытаниях. Среднее значение максимального снижения уровня гемоглобина у этих пациентов составило $1,50$ г/дл.

(23) Сердцебиение отмечалось на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или скрытых сердечных/респираторных заболеваний.

(24) Основывается на изменении значения от нормального исходного уровня до клинически важного значения в любое время во всех исследованиях.

Изменение уровня общего T_4 , свободного T_4 , общего T_3 и свободного T_3 определяются как $< 0,8 \times \text{LLN}$ (LLN- значение нижней границы нормы) (пмоль/л), изменение значения ТТГ- > 5 мМЕ/л на протяжении лечения.

(25) На основании повышения частоты рвоты у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).

(26) Изменение количества нейтрофилов от $\geq 1,5 \times 10^9$ /л в начале исследования до $< 0,5 \times 10^9$ /л в процессе лечения и на основании данных о пациентах с тяжелой нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9$ /л) и инфекцией в ходе всех клинических испытаний кветиапина (см. раздел 4.4).

(27) На основании изменения значения от нормального исходного до потенциально клинически важного значения на всем протяжении лечения во всех исследованиях. Изменение количества эозинофилов определяется как $\geq 1 \times 10^9$ клеток/л.

(28) На основании изменения значения от нормального исходного до потенциально клинически важного значения на всем протяжении лечения во всех исследованиях. Изменение количества лейкоцитов определяется как $\leq 3 \times 10^9$ клеток/л.

(29) На основании сообщений о развитии метаболического синдрома во время всех клинических исследований кветиапина.



(30) Ухудшение более, чем одного из следующих метаболических факторов: увеличение массы тела, повышение уровня глюкозы крови и липидов в клинических исследованиях (см. раздел 4.4).

(31) См. раздел 4.6.

(32) Наблюдается в начале или в первые недели лечения и связано с гипотонией и/или обмороками. Частота основана на сообщениях о брадикардии и связанных с ней осложнениях во всех клинических испытаниях с кветиапином.

(33) Основано на ретроспективном нерандомизированном эпидемиологическом исследовании.

Удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» были зарегистрированы очень редко при применении нейролептиков и присущи всему классу данных лекарственных средств (См. раздел 4.4).

Дети и подростки

Вышеперечисленные побочные реакции могут также встречаться у детей и подростков. В следующей таблице приведены нежелательные реакции, которые более часто наблюдаются у детей и подростков в возрасте 10-17 лет, чем у взрослых, а также нежелательные реакции, которые не наблюдались у взрослых.

<i>Частота: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, </10), нечасто (> 1/1000, </100), редко (> 1/10000, </1000), очень редко (</10000).</i>	
<i>Со стороны обмена веществ и питания</i>	
Очень часто	Повышение аппетита.
<i>Со стороны эндокринной системы</i>	
Очень часто	Повышение уровня пролактина ¹ .
<i>Со стороны сосудов</i>	
Очень часто	Повышение артериального давления ² .
<i>Со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Экстрапирамидные симптомы ^{3,4} .
Часто	Обмороки.
<i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Ринит.
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Рвота.
<i>Общие реакции</i>	
Часто	Раздражительность ³ .

(1) Уровень пролактина (возраст пациентов < 18 лет): > 20 мкг/л (> 869,56 пмоль/л) у мужчин и > 26 мкг/л (> 1130,428 пмоль/л) у женщин. Менее чем у 1% пациентов имело место увеличение пролактина до уровня > 100 мкг/л.

(2) Согласно данным двух 3-6 недельных плацебо-контролируемых исследований у детей и подростков наблюдалось повышение артериального давления выше верхней границы нормы (установленной в соответствии с критериями Национального Института Здоровья). Систолическое давление повышалось на > 20 мм.рт.ст., диастолическое - на > 10 мм.рт.ст.

(3) Примечание: частота соответствует частоте у взрослых, но раздражительность может иметь различные клинические проявления у детей и подростков по сравнению со взрослыми.

(4) См. раздел 5.1.

Сообщения о 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.

НД РБ

4.9. Передозировка

2602 Б-2023

Симптомы

В имеющихся сообщениях о передозировке кветиапина симптомы были обусловлены усилением фармакологических эффектов лекарственного препарата, то есть наблюдались сонливость и седативный эффект, тахикардия, гипотензия и антихолинергические эффекты.

Передозировка может привести удлинению интервала QT, судорогам, эпилептическому статусу, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, спутанности сознания, делирию и/или возбуждению, коме и смерти.

Пациенты с уже существующими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями входят в группу повышенного риска передозировки (см. раздел 4.4 «Ортостатическая гипотензия»).

Лечение при передозировке

Специфического антидота к кветиапину не существует. В тяжелых случаях следует учитывать возможность одновременного приема пациентом нескольких лекарственных препаратов. Рекомендуется проведение интенсивной терапии, в том числе освобождение дыхательных путей, обеспечение достаточной оксигенации и вентиляции, а также мониторинг и поддержка сердечно-сосудистых функций. Опубликованы сообщения о лечении тяжелых нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы, в том числе делирия, агитации и явного антихолинергического синдрома, путем внутривенного введения физостигмина (в дозе 1-2 мг) под постоянным контролем ЭКГ. Этот метод не рекомендуется в качестве стандартного лечения из-за потенциальной опасности отрицательного действия физостигмина на сердечную проводимость. Физостигмин может использоваться, если нет никаких аберраций на ЭКГ. Не следует использовать физостигмин при наличии нарушений сердечного ритма, блокады любой степени или расширения комплекса QRS.

В то время как предотвращение всасывания при передозировке не исследовалось, промывание желудка может быть показано в случае тяжелых отравлений и по возможности в течение одного часа после приема препарата. Может быть полезным назначение активированного угля.

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

Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должны быть продолжены до выздоровления пациента.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психолептики. Диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины.

Код АТХ: N05AH04.

Механизм действия



Кветиапин является атипичным антипсихотическим лекарственным средством. Кветиапин и его активный метаболит норкветиапин взаимодействуют с широким спектром рецепторов нейромедиаторов головного мозга. Кветиапин и норкветиапин обладают сродством к серотониновым 5HT₂ и дофаминовым D₁ и D₂ рецепторам. Антипсихотическое действие и низкая вероятность развития экстрапирамидных побочных эффектов на фоне применения кветиапина (в отличие от типичных нейролептиков) обусловлены именно этим сочетанием антагонистического действия кветиапина на рецепторы с более высокой селективностью в отношении 5HT₂ рецепторов относительно дофаминовых D₂ рецепторов. Кроме того, норкветиапин обладает высоким сродством к транспортеру норэпинефрина (NET). Кветиапин и норкветиапин обладают высоким сродством к гистаминергическим и адренергическим α₁ рецепторам, более низким сродством к адренергическим α₂ и серотониновым 5HT₁ рецепторам. Кветиапин не обладает сродством к мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам.

Ингибирующее действие норкветиапина в отношении транспортера норэпинефрина (NET) и частичный агонизм норкветиапина в отношении 5HT_{1A} рецепторов могут способствовать развитию антидепрессивного эффекта при применении кветиапина.

Фармакодинамические эффекты

Активность кветиапина демонстрируют тесты на антипсихотическое действие, например, тест условно-рефлекторного избегания. Кветиапин блокирует действие агонистов дофамина, что оценивают по поведению пациентов либо по электрофизиологическим параметрам, и повышает концентрацию метаболитов дофамина и нейрохимический индекс блокады D₂ рецепторов.

В доклинических исследованиях по прогнозированию экстрапирамидных расстройств кветиапин в отличие от типичных нейролептиков показал атипичный профиль. При длительном применении кветиапин не вызывает развития повышенной чувствительности дофаминовых D₂ рецепторов. Кветиапин может вызывать лишь слабую каталепсию при его применении в дозах, эффективно блокирующих дофаминовые D₂ рецепторы. При длительном применении кветиапин демонстрирует селективность по отношению к лимбической системе, избирательно снижая частоту разрядов мезолимбических нейронов по сравнению с нигростриатными нейронами. Степень, в которой метаболит норкветиапин способствует фармакологической активности кветиапина в организме человека, не известна.

Кветиапин обладает минимальной способностью вызывать дистонию у обезьян (Cedus), сенсibilизированных галоперидолом или не получавшим ранее галоперидол в экспериментах с однократным и постоянным введением препарата (см. раздел 4.8).

Клиническая эффективность

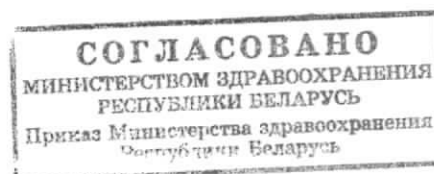
Шизофрения

В трех плацебо-контролируемых исследованиях с применением различных доз кветиапина, не выявили различий между группами кветиапина и плацебо по частоте экстрапирамидных симптомов или применения сопутствующих холинергических средств.

В плацебо – контролируемом исследовании, в котором изучали эффект фиксированных доз кветиапина в диапазоне от 75 до 750 мг в сутки, не выявили различий между группами кветиапина и плацебо по частоте экстрапирамидных симптомов или применения сопутствующих холинергических средств.

Эффективность долгосрочного применения кветиапина для профилактики рецидивов шизофрении в слепых исследованиях проводились. В открытых клинических исследованиях у пациентов с шизофренией продолжение начатого лечения кветиапином эффективно поддерживало улучшение клинического состояния у больных, которые первоначально реагировали на начатое лечение, что указывает на определенную эффективность при долгосрочном применении.

Биполярные расстройства



В четырех плацебо-контролируемых клинических исследованиях определялась эффективность доз кветиапина до 800 мг/сутки для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени тяжести, в двух клинических исследованиях монотерапии и комбинированной терапии литием или дивалпроэксом, не было различий между кветиапином и в группе плацебо по частоте возникновения ЭПС или сопутствующего применения антихолинергических средств.

В двух клинических исследованиях монотерапии при лечении маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени кветиапин продемонстрировал превосходную эффективность по сравнению с плацебо в снижении маниакальных симптомов через 3 и 12 недель. Отсутствуют данные о длительном применении кветиапина, подтверждающие его эффективность в профилактике маниакальных или депрессивных эпизодов. Имеются ограниченные данные о применении кветиапина в комбинации с литием или дивалпроэксом на 3-й и 6-й неделе лечения при острых маниакальных эпизодах средней или тяжелой степени. Однако комбинированная терапия была хорошо переносимой. Результаты указывают на аддитивный эффект на 3-й неделе лечения. Второе исследование не выявило эффекта на 6-й неделе лечения.

Средняя доза кветиапина на последней неделе составила 600 мг, и примерно 85 % пациентов получали лекарственное средство в диапазоне от 400 до 800 мг/день.

В четырех клинических исследованиях продолжительностью 8 недель у пациентов с эпизодами депрессий средней и тяжелой степени при биполярных расстройствах I или II типа, было показано, что кветиапин в дозах 300 мг или 600 мг был достоверно более эффективен, чем плацебо. У пациентов наблюдалось, по крайней мере, 50%-е улучшение по общей сумме баллов по шкале MADRS по сравнению с исходным уровнем. Между группами, получавшими препарат в дозах 300 мг или 600 мг, различий в эффективности лечения не наблюдалось.

В последующей фазе обоих исследований было продемонстрировано, что длительное лечение пациентов, которые ответили на кветиапин 300 мг или 600 мг, было эффективным по сравнению с лечением плацебо в отношении симптомов депрессии, но не в отношении маниакальных симптомов.

В 2-х исследованиях профилактики рецидивов, в которых оценивалась эффективность комбинации кветиапина со стабилизаторами настроения у пациентов с маниакальными, депрессивными или смешанными эпизодами, было показано, что кветиапин, назначаемый в комбинации, был более эффективен, чем монотерапия стабилизаторами настроения с точки зрения продления времени до развития рецидива маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов. Кветиапин назначался два раза в день в дозе от 400 мг до 800 мг в комбинации с литием или вальпроатом.

В 6-недельном рандомизированном исследовании комбинаций кветиапина с пролонгированным высвобождением и лития по сравнению с кветиапином с пролонгированным высвобождением и плацебо у взрослых пациентов с острой манией улучшение состояния по шкале мании YMRS между группой, получавшей литий и группой, получавшей плацебо, составило 2,8 балла, а различие в % пациентов, reagировавших на лечение (определяемое как 50 %-е улучшение состояния, по сравнению с исходным по шкале YMRS) составило 11 % (79 % в группе, получавшей литий, против 68 % в группе, получавшей плацебо).

В одном долгосрочном исследовании (до 2 лет лечения) оценки профилактики рецидивов у пациентов с маниакальными, депрессивными или смешанными эпизодами кветиапин превосходил плацебо по удлинению времени до наступления рецидива маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов у пациентов с биполярными расстройствами I типа. В группе, получавшей кветиапин, изменение настроения отмечалось в 91 случае (22,5 %), по сравнению с 208 случаями (51,5 %) в группе плацебо и 95 случаями (26,1 %) в группе, получавшей литий. У больных, reagировавших на первоначальное лечение кветиапином, сравнение эффективности продолжения



терапии, либо перехода на литий, показало, что переход на препараты лития не удлинял время до наступления нового рецидива изменения настроения.

Результаты клинических исследований показывают, что кветиапин эффективен при лечении шизофрении и мании при назначении два раза в сутки несмотря на то, что фармакокинетическое время полувыведения составляет около 7 часов. Это подтверждается данными исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), где было установлено, что при применении кветиапина занятость рецепторов 5HT₂- и D₂ наблюдается в течение 12 часов. Эффективность и безопасность доз, превышающих 800 мг, не изучались.

Клиническая безопасность

В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях шизофрении и биполярной мании суммарная частота ЭПС была схожей с таковой в группе плацебо (шизофрения 7,8 % для кветиапина и 8,0 % для плацебо; биполярная мания 11,2 % для кветиапина и 11,4 % для плацебо). Более высокие показатели экстрапирамидных симптомов наблюдались у пациентов, получавших кветиапин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях больших депрессивных расстройств и биполярной депрессии. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях депрессии при биполярных расстройствах суммарная частота экстрапирамидных симптомов составила 8,9 % для кветиапина по сравнению с 3,8 % для плацебо. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях монотерапии больших депрессивных расстройств суммарная частота ЭПС составила 5,4 % для кветиапина с пролонгированным высвобождением и 3,2 % плацебо. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях монотерапии больших депрессивных расстройств у пожилых пациентов суммарная частота ЭПС составила 9,0 % для кветиапина с пролонгированным высвобождением и 2,3 % для плацебо. Как при биполярной депрессии, так и при больших депрессивных эпизодах, частота индивидуальных побочных реакций (акатизия, экстрапирамидные расстройства, тремор, дискинезия, дистония, беспокойство, непроизвольные мышечные сокращения, психомоторная гиперактивность и ригидность мышц) не превышали 4 % в любой группе исследования.

В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях с фиксированными дозами (от 50 мг/сутки до 800 мг/сутки) продолжительностью от 3 до 8 недель среднее увеличение массы тела у пациентов, получивших кветиапин, составляло от 0,8 кг (для дозы 50 мг/сутки) до 1,4 кг (для дозы 600 мг/сутки) (при дозе 800 мг/сутки увеличение массы тела было менее выраженным), по сравнению с 0,2 кг в группе плацебо. Увеличение массы тела ≥ 7 % у пациентов, получавших кветиапин, составляло от 5,3 % (для дозы 50 мг/сутки) до 15,5 % (для дозы 400 мг/сутки) (в дозах 600 мг/сутки и 800 мг/сутки увеличение массы тела было менее выраженным) по сравнению с 3,7 % пациентов в группе плацебо.

В 6-недельном рандомизированном исследовании комбинаций кветиапина с пролонгированным высвобождением и лития, кветиапина с пролонгированным высвобождением и плацебо у взрослых пациентов с острой манией было показано, что при комбинировании кветиапина с пролонгированным высвобождением и лития наблюдалось больше нежелательных реакций, чем при его применении с плацебо (63 % и 48 % в комбинации кветиапина с пролонгированным высвобождением и плацебо). Оценка безопасности лечения выявила более высокую частоту развития экстрапирамидных симптомов (16,8 % при комбинации кветиапина с литием и 6,6 % при его применении с плацебо). Тремор, как наиболее частое проявление экстрапирамидных симптомов, встречался у 15,6 % пациентов, получавших комбинированную терапию и у 4,9 % пациентов, получавших кветиапин и плацебо. Сонливость чаще наблюдалась в группе, получавшей комбинацию кветиапина с пролонгированным высвобождением и лития (12,7 %) по сравнению с

продолжительным высвобождением кветиапина в группе, получавшей плацебо (5,5 %). Кроме того, к концу лечения более высокий процент пациентов, которых лечили в группе с добавлением лития (8,0 %), имел увеличение массы тела (≥ 7 %) по сравнению с пациентами в группе, получавшей плацебо (4,7 %). Долгосрочные исследования по профилактике рецидивов имели открытый период (от 4 до 36 недель), в течение которого пациенты получали кветиапин, после чего следовал рандомизационный период отмены, в течение которого пациенты были рандомизированы на кветиапин или плацебо. Для пациентов, рандомизированных в группу кветиапин, среднее увеличение веса в течение открытого периода исследования составило 2,56 кг, а к 48-й неделе рандомизационного периода среднее увеличение веса составило 3,22 кг по сравнению с исходным значением открытого периода. Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, средний прирост веса в течение открытого периода составил 2,39 кг, а к 48 неделе периода рандомизации средний прирост массы тела составил 0,89 кг по сравнению с исходной точкой открытого периода.

В плацебо-контролируемых исследованиях пожилых пациентов с психозами, связанными с деменцией, частота цереброваскулярных нежелательных реакций на 100 пациентов/лет в группе пациентов, получавших кветиапин, не превышала таковую, наблюдавшуюся в группе плацебо. Во всех краткосрочных клинических исследованиях монотерапии у пациентов с количеством нейтрофилов в исходном состоянии $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ частота по крайней мере одного случая снижения количества нейтрофилов до $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ составляла 1,9 % у пациентов, получавших кветиапин, по сравнению с 1,5 % в группе плацебо. Частота снижения количества нейтрофилов до интервала $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{л}$ была такой же (0,2 %) у пациентов, получавших кветиапин, как и у пациентов, получавших плацебо. Во всех клинических исследованиях (плацебо-контролируемых, открытых и исследованиях с действующим препаратом сравнения) у пациентов с количеством нейтрофилов в исходном состоянии $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ частота по крайней мере одного случая снижения количества нейтрофилов до $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ составляла 2,9 %, а частота снижения количества нейтрофилов до уровня $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ составляла 0,21 % у лиц, получавших кветиапин.

Применение кветиапина сопровождалось дозозависимым снижением уровня гормонов щитовидной железы. Частота изменения уровней тиреотропного гормона составила 3,2 % для кветиапина и 2,7 % для плацебо. Частота реципрокных, потенциально клинически значимых изменений уровней гормонов T_3 , T_4 и ТТГ наблюдалась редко, и наблюдаемые изменения уровня гормонов щитовидной железы были не связаны клинически с симптомами гипотиреозом.

Снижение уровней общего и свободного T_4 было наиболее выражено в течение первых шести недель лечения кветиапином, без дальнейшего снижения в течение длительного лечения. Примерно в 2/3 случаев отмены кветиапина была связана с обратным эффектом общего и свободного T_4 , независимо от продолжительности лечения.

Катаракта/помутнение хрусталика

В клиническом исследовании по оценке катарактогенного потенциала кветиапина (200-800 мг/день), по сравнению с риспериδοном (2-8) мг/день), принимавших данное лекарственное средство в течение не менее 21 месяца с шизофренией или шизоаффективными расстройствами, процент пациентов с помутнением хрусталика в группе, получавшей кветиапин (4 %), не превышал частоту, наблюдаемую у пациентов, получавших рисперидон (10 %).

Дети и подростки

Клиническая эффективность

Эффективность и безопасность кветиапина исследовались в 3-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании лечения мании (n=284 процента из США в возрасте от 10 до 17 лет). Около 45 % пациентов имели дополнительный диагноз СДВГ (синдром дефицита концентрации внимания с гиперактивностью). Кроме того, было



проведено 6-недельное плацебо-контролируемое клиническое исследование лечения шизофрении (222 пациента в возрасте 13-17 лет), из обоих исследований были исключены с известным отсутствием ответа на лечение кветиапином. Лечение кветиапином было начато с дозы 50 мг/день, а на второй день доза повышалась до 100 мг/сутки с последующим ее повышением по 100 мг/сутки за 2-3 приема в день до достижения целевых доз (мания 400-600 мг/сутки, шизофрения 400-800 мг/сутки).

В клиническом исследовании мании разница в среднем значении LS по сравнению с исходным уровнем общего балла шкалы YMRS (активное вещество минус плацебо) составляло 5,21 для кветиапина 400 мг/сутки и 6,56 для кветиапина 600 мг/сутки. Частота ответа (улучшение YMRS ≥ 50 %) составила 64 % для кветиапина 400 мг/сутки, 58 % для 600 мг/сутки и 37 % в группе плацебо.

В клиническом исследовании шизофрении разница в среднем значении LS по сравнению с исходным состоянием по общему количеству баллов шкалы PANSS (активное вещество минус плацебо) составило 8,16 для кветиапина 400 мг/сутки и 9,29 мг/сутки для кветиапина 800 мг/сутки. Ни низкая (400 мг), ни высокая (800 мг) доза кветиапина не имели преимуществ, по сравнению с плацебо, в отношении процента пациентов, реагирующих на терапию (что определялось как > 30 %-ное снижение от исходного уровня в общем балле PANSS). Как при мании, так и при шизофрении, при более высоких дозах препарата наблюдалось меньшее количество больных, реагирующих на лечение.

В третьем краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании эффективность монотерапии кветиапином с пролонгированным высвобождением у детей и подростков (от 10 до 17 лет) с биполярной депрессией не была установлена.

Отсутствуют данные по эффективности поддерживающей терапии или профилактики в данной возрастной группе.

Клиническая безопасность

В кратковременных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, описанных выше, при участии детей и подростков частота ЭПС в группе, получавшей активное лечение и в группе плацебо, составляла 12,9 % и 5,3 % в исследовании шизофрении, 3,6 % и 1,1 % в исследовании мании при биполярных расстройствах, и 1,1 % и 0 % в исследовании депрессии при биполярных расстройствах. Частота увеличения массы тела ≥ 7 % от исходной массы тела в группе, получавшей активное лечение и в группе плацебо, составляла 17 % и 2,5 % в исследовании шизофрении и мании при биполярных расстройствах, и 13,7 % и 6,8 % в исследовании депрессии при биполярных расстройствах. Частота суицида в группе, получавшей активное лечение и в группе плацебо, составляла 1,4 % и 1,3 % в исследовании шизофрении, 1,0 % и 0 % в исследовании мании при биполярных расстройствах, и 1,1 % 0 % в исследовании депрессии при биполярных расстройствах.

Во время расширенного последующего этапа лечения биполярной депрессии сообщалось о двух дополнительных случаях суицида двух пациентов, один из которых получал кветиапин.

Безопасность при длительном применении

Дополнительные данные по безопасности применения кветиапина были получены в результате острой фазы 26-недельного открытого расширенного клинического испытания в (n=380 пациентов) с переменными дозами кветиапина от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки. У детей и подростков наблюдалось повышение артериального давления, а повышенный аппетит, экстрапирамидные симптомы и повышение уровня пролактина в сыворотке чаще отмечались у детей и подростков, чем у взрослых (см. раздел 4.4 и 4.8). Что касается увеличения массы тела – увеличение на 0,5 от стандартного отклонения индекса массы тела (ВРП), по сравнению с исходным состоянием, рассматривалось как клинически значимое изменение. У 18 % пациентов, получавшим кветиапин в течение 26 недель, изменение массы тела соответствовали данному критерию.

5.2. Фармакокинетические свойства



Всасывание

Кветиапин хорошо всасывается и интенсивно метаболизируется после приема внутрь. Биодоступность кветиапина существенно не зависит от приема пищи. Устойчивые пиковые концентрации активного метаболита норкветиапина составляют 35% от наблюдаемого для кветиапина. Фармакокинетика кветиапина и норкветиапина линейна в пределах утвержденного диапазона дозирования.

Распределение

В терапевтической концентрации примерно 83% количества кветиапина связано с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. После введения кветиапина с радиоактивной меткой количество неизмененного кветиапина в моче и кале составляло менее 5% от принятой дозы. Исследования *in vitro* показали, что CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за опосредованный цитохромом P450 метаболизм кветиапина. Норкветиапин в первую очередь образуется и элиминируется с участием CYP3A4.

Приблизительно 73% кветиапина с радиоактивной меткой определялось в моче и 21% - в фекалиях.

Было обнаружено, что кветиапин и некоторые его метаболиты (включая норкветиапин) *in vitro* являются слабыми ингибиторами активности цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Ингибирование CYP *in vitro* наблюдается только при концентрациях примерно в 5-50 раз выше, чем при применении доз кветиапина от 300 до 800 мг в сутки. Исходя из этих результатов *in vitro*, маловероятно, что совместное применение кветиапина и других препаратов приведет к клинически значимому ингибированию метаболизма других препаратов, опосредованного цитохромом P450. Из данных, полученных из исследований на животных, видно, что кветиапин может индуцировать ферменты цитохрома P450. Однако в клиническом исследовании у пациентов с психическими заболеваниями после введения кветиапина не было обнаружено роста активности цитохрома P450.

Выведение

Период полувыведения кветиапина и норкветиапина составляет приблизительно 7 и 12 часов соответственно. Менее 5% средней молярной дозовой фракции свободного кветиапина и его активного метаболита норкветиапина выводится с мочой.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

Фармакокинетика кветиапина не отличается у мужчин и женщин.

Пожилые пациенты

Средний клиренс кветиапина у пожилых людей примерно на 30 - 50 % ниже, чем у взрослых в возрасте от 18 до 65 лет.

Пациенты с почечной недостаточностью

Средний плазменный клиренс кветиапина был снижен приблизительно на 25 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73м²), но отдельные значения клиренса находились в пределах диапазона, характерного для здоровых лиц.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Средний клиренс кветиапина снижается на 25 % у лиц с печеночной недостаточностью (алкогольный цирроз печени). Так как кветиапин интенсивно метаболизируется в печени, уровень его плазменной концентрации повышается при нарушении функции печени. Может потребоваться корректировка дозы у таких пациентов (см. раздел 4.2).

Дети и подростки

Были использованы фармакокинетические данные 9 пациентов в возрасте 10-12 лет и 12 подростков, которые находились на стационарном лечении и принимали 400 мг кветиапина два раза в сутки. Согласно полученным данным уровни плазменной

2602 Б-2023



концентрации кветиапина у детей и подростков (10-17 лет) были в целом аналогичны таковым у взрослых, хотя C_{max} у детей была более высокой, чем у взрослых. AUC и C_{max} активного метаболита норкветиапина были выше у детей, чем у взрослых, и составили примерно 62 % и 49 % у детей (10-12 лет) и взрослых соответственно, 28 % и 14 % у подростков (13-17 лет) и взрослых соответственно.

5.3 Доклинические исследования безопасности

В серии генотоксических исследований *in vitro* и *in vivo* доказательств генотоксичности не обнаружено. У лабораторных животных при уровнях воздействия, достижимых в клинических условиях, были обнаружены следующие отклонения, которые еще не были подтверждены длительными клиническими испытаниями.

У крыс наблюдалось отложение пигмента в щитовидной железе. У яванских макаков обнаружена гипертрофия фолликулярных клеток щитовидной железы, снижение в плазме уровня T_3 , снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов и лейкоцитов. У собак зарегистрированы случаи помутнения хрусталика и катаракты (см. раздел 5.1).

В исследовании эмбриофетальной токсичности у кроликов было выявлено увеличение количества измененных суставов запястья/предплечья. Эти изменения возникли в случае наличия явных материнских эффектов, таких как снижение массы тела. Эти эффекты возникали при введении матери доз подобных или немного превышающих таковые у людей при максимальной терапевтической дозе. Актуальность этого открытия для человека неизвестна.

В исследовании фертильности на крысах было замечено незначительное снижение оплодотворяющей способности и псевдобеременности, длительные периоды диэструса, увеличение прекоитального интервала и снижение частоты беременностей. Эти эффекты связаны с повышенным уровнем пролактина и не имеют непосредственного отношения к людям из-за различий видов гормонального контроля размножения.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая силифицированная (Просолв SMCC 90)

кросповидон (тип В)

кремния диоксид коллоидный безводный

лимонная кислота безводная

полисорбат 80

кремния диоксид

магния стеарат;

оболочка таблетки Кутипин 25 (Опадрай II33F84535 розовый):

лактозы моногидрат

гипромеллоза 2910

титана диоксид (E171)

макрогол

железа оксид красный (E172)

железа оксид желтый (E172);

оболочка таблетки Кутипин 200 (Опадрай II33F58617 белый):

лактозы моногидрат

гипромеллоза 2910

титана диоксид (E 171)

макрогол.



6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Порядок розничной реализации
По рецепту врача.

НД РБ
2602 Б-2023

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки
10 таблеток в блистере. Материал блистера: алюминий/ПВХ.

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

7. Держатель регистрационного удостоверения
ОАО «Экзон», Республика Беларусь, 225612, Брестская обл., г. Дрогичин, ул. Ленина, 202.

8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)
Дата первичной регистрации: 28 июня 2018 года.

10. Дата пересмотра текста: январь 2023 года.

