

НД РБ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

26065-2023

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КЬЮПИНЕКС, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
КЬЮПИНЕКС, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
КЬЮПИНЕКС, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
КЬЮПИНЕКС, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кветиапин.

Кьюпинекс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 7,5 мг.

Кьюпинекс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 30 мг.

Кьюпинекс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 60 мг.

Кьюпинекс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг кветиапина (в виде кветиапина фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 90 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кьюпинекс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки розового цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «44» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Кьюпинекс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «55» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Кьюпинекс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «56» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Кьюпинекс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки от белого до почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «45» с одной стороны и «I» с другой стороны.

2606Б-2023

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение шизофрении.

Лечение биполярных расстройств:

- лечение умеренных или тяжелых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве;
- лечение больших депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве;
- профилактика развития повторных эпизодов заболевания у пациентов, у которых кветиапин был эффективным при лечении маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для каждого показания существуют разные схемы дозирования. Поэтому необходимо обеспечивать пациентам поступление четкой и понятной им информации о дозах и режиме приема, соответствующих их состоянию.

Взрослые

Лечение шизофрении

Для лечения шизофрении кветиапин назначается два раза в сутки.

Суммарная суточная доза в первые 4 дня терапии 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 от 300 до 450 мг/сут.

В зависимости от клинической реакции и переносимости у каждого пациента, дозу можно изменить в пределах от 150 мг до 750 мг в сутки.

Лечение умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве

Для лечения маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, кветиапин следует назначать два 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 (4-й день). Дальнейший подбор дозы до 800 мг в сутки к 6-му дню возможен с повышением не более чем по 200 мг в сутки.

В зависимости от клинической реакции и переносимости у каждого пациента, дозу можно изменить в пределах от 200 мг до 800 мг в сутки. Обычная эффективная доза находится в пределах от 400 до 800 мг в сутки.

Лечение больших депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве

Таблетки следует принимать один раз в день, перед сном.

Суточная доза в первые 4 дня терапии 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 рекомендуемая эффективная суточная доза кветиапина составляет 300 мг.

В клинических испытаниях не наблюдалось никаких дополнительных преимуществ у пациентов, получавших 600 мг по сравнению с теми, кто получал 300 мг (см. раздел 5.1). У отдельных пациентов (индивидуально) может быть более эффективной доза 600 мг. Дозы, превышающие 300 мг, должны назначаться врачами, имеющими опыт лечения биполярных расстройств. Как показали клинические исследования, у отдельных пациентов в случае возникновения проблем с переносимостью следует рассмотреть возможность снижения дозы до минимума (200 мг).

Профилактика развития повторных эпизодов биполярных расстройств

Для предотвращения рецидива маниакальных, смешанных или депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве пациентам, у которых был эффект от кветиапина при остром

26065-2023

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Приказ Министерства здравоохранения

лечении биполярного расстройства, следует продолжать терапию в той же дозе. После этого, в зависимости от результатов лечения и переносимости у каждого пациента, можно назначать суточные дозы от 300 мг до 800 мг в сутки, разбив их на два приема. Важно отметить, что для поддерживающей терапии следует использовать наименьшую эффективную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Как и в случае с другими антипсихотиками, Кьюпинекс у пожилых людей следует использовать с осторожностью, особенно в начале лечения. Скорость титрования и ежедневная терапевтическая доза у этой категории пациентов должны быть меньше, чем у более молодых пациентов, в зависимости от клинического ответа и индивидуальной переносимости лекарственного препарата. Средний плазменный клиренс кветиапина у пожилых пациентов ниже на 30-50% по сравнению с более молодыми пациентами.

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

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозировки кветиапина у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени. Поэтому при диагностированном нарушении функции печени Кьюпинекс следует применять с осторожностью, особенно в начале курса лечения. Пациентам с диагнозом нарушения функции печени рекомендуется начинать лечение с дозы 25 мг в сутки. Дозу следует повышать ежедневно по 25-50 мг до достижения эффективной дозы, в зависимости от клинической реакции пациента и индивидуальной переносимости.

Дети

Кветиапин не следует назначать детям и подросткам младше 18 лет, из-за отсутствия данных, подтверждающих возможность применения кветиапина в этой возрастной группе. Данные клинических исследований с контролем плацебо приводятся в разделах 4.4, 4.8, 5.1. и 5.2.

Способ применения

Препарат для приема внутрь.

Лекарственный препарат Кьюпинекс можно принимать вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

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

Одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 3A4, например, ингибиторов ВИЧ-протеазы, азоловых противогрибковых лекарственных препаратов, эритромицина, кларитромицина и нефазодона (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Так как Кьюпинекс имеет несколько показаний к применению, следует учитывать его профиль безопасности по отношению к диагнозу каждого пациента и дозировки лекарственного препарата.

Дети

Кветиапин не следует назначать 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 со взрослыми пациентами (повышенный аппетит, повышение уровня пролактина в сыворотке крови, рвота, ринит, обмороки и экстрапирамидные симптомы), а один побочный эффект ранее не

26065-2023

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

наблюдался в клинических исследованиях у взрослых (повышение артериального давления). У детей и подростков также отмечались изменения результатов анализа 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 исследованиях с контролем плацебо с участием детей и подростков, страдающих психозами или манией при биполярном расстройстве, было показано, что кветиапин, по сравнению с плацебо, повышал частоту экстрапирамидных симптомов (см. раздел 4.8).

Суицид, суицидальные мысли или ухудшение клинического состояния

Депрессия при биполярном расстройстве сопровождается повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и риска суицида. Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Так как улучшение может не наступить в первые недели лечения кветиапином, а возможно и более длительного периода, пациентов следует тщательно наблюдать до наступления улучшения. Клинический опыт показывает, что риск суицида может возрастать на ранних стадиях восстановления.

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

Другие психиатрические расстройства, при которых назначается кветиапин, могут также повышать риск суицида. Более того, эти расстройства могут сочетаться с большим депрессивным эпизодом. Таким образом, при лечении пациентов с другими психиатрическими расстройствами следует соблюдать такие же меры предосторожности, как и при лечении пациентов с большим депрессивным эпизодом.

Пациенты с суицидальными мыслями или поведением в анамнезе, а также лица с выраженными суицидальными мыслями, до начала лечения относятся к группе повышенного риска с точки зрения суицидальных мыслей и попыток самоубийства и, таким образом, должны тщательно контролироваться по ходу лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психиатрическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения при сравнении групп пациентов, получавших антидепрессанты, по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте младше 25 лет.

На ранних этапах лечения, а также после изменения дозы лекарственного препарата пациенты, в особенности лица, относящиеся к группе риска, должны находиться под тщательным контролем.

Пациентов (а также лиц, осуществляющих уход за пациентами) следует предупреждать о необходимости наблюдения за любыми клиническими ухудшениями, суицидальным поведением и мыслями или любыми необычными изменениями в поведении, а также о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении данных симптомов.

В более кратковременных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях пациентов с большим депрессивным эпизодом при биполярном расстройстве наблюдался повышенный риск событий, связанных с самоубийством у молодых взрослых пациентов младше 25 лет, получавших кветиапин, по сравнению с лицами, получавшими плацебо (3,0% и 0% соответственно). Ретроспективное популяционное исследование кветиапина для лечения пациентов с большим депрессивным эпизодом выявило повышенный риск нанесения самоповреждений и суицида у пациентов в возрасте от 25 до 64 лет, у которых в анамнезе отсутствовала склонность к нанесению самоповреждений при применении кветиапина или других антидепрессантов.

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

26065-2023

СОГЛАСОВАНО

Министерством здравоохранения
Республики Беларусь

лечения, а изменение этих параметров следует регулярно проверять по ходу лечения. Ухудшение этих параметров следует корректировать, исходя из клинической необходимости (см. раздел 4.8).

Экстрапирамидные расстройства

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях лечения депрессивных эпизодов при биполярных расстройствах частота развития экстрапирамидных симптомов в группе, получавшей кветиапин была выше, чем в группе плацебо (см. разделы 4.8 и 5.1).

Применение кветиапина было связано с развитием акатизии, при которой наблюдаются субъективно неприятное беспокойство и потребность в движении в сочетании с неспособностью спокойно сидеть или стоять. Обычно она развивается в течение первых недель лечения. У пациентов с такими симптомами повышение дозы может причинить им вред.

Поздняя дискинезия

В случае возникновения признаков и симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены кветиапина. Симптомы поздней дискинезии могут усиливаться или впервые развиваться после отмены лекарственного препарата (см. разделы 4.8).

Сонливость и головокружение

Была выявлена связь между применением кветиапина и сонливостью или связанными с ней симптомами, например, седацией (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях с участием пациентов с биполярной депрессией эти симптомы развивались в течение первых трех дней лечения, а их интенсивность была, в основном, умеренной-средней степени. Пациентам с биполярными нарушениями, у которых развивается выраженная, тяжелая сонливость, может быть необходим более частый контакт с врачом на протяжении по крайней мере 2 недель после наступления сонливости.

Ортостатическая гипотензия

Кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию и связанное с ней головокружение (см. раздел 4.8), особенно в начальном периоде подбора дозы; это чаще происходит у пожилых, чем у молодых пациентов. Это может повысить риск случайных травм (падений), особенно у пожилых людей. Поэтому пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность, пока они не освоятся с потенциальными эффектами препарата.

Кветиапин следует применять с осторожностью у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярными заболеваниями головного мозга или другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии. При развитии ортостатической гипотензии следует рассмотреть возможность снижения дозы или более постепенного титрования, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Синдром апноэ во сне

Сообщалось о синдроме апноэ во сне у пациентов, принимавших кветиапин. Пациентам, принимающим сопутствующие депрессанты центральной нервной системы, имеющим в анамнезе или подверженным риску развития апноэ во сне, например, лицам с избыточным весом/ожирением или мужчинам, кветиапин следует применять с осторожностью.

Эпилептические припадки

В контролируемых клинических исследованиях не обнаружено различий в частоте эпилептических припадков у пациентов, получающих кветиапин или плацебо. Данные о частоте судорог у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе отсутствуют. Как и другие антипсихотические лекарственные препараты, кветиапин требует осторожности при лечении пациентов, имеющих эпилептические припадки в анамнезе, либо при состояниях, потенциально понижающих порог судорожной готовности (см. раздел 4.8).

Злокачественный нейролептический синдром (ЗМС)

Развитие злокачественного нейролептического синдрома ассоциировано с применением антипсихотических лекарственных препаратов, в том числе и кветиапина (см. раздел 4.8). К его клиническим проявлениям относятся повышение температуры, изменение психического состояния, ригидность мышц, нестабильность вегетативных функций (непостоянные уровни

26065-2023

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

М.н.с. 10.08.2023

частоты сердечных сокращений и артериального давления, потливость, аритмия), а также повышение уровня креатинфосфокиназы. В таких случаях кветиапин следует отменить и назначить соответствующую лекарственную терапию.

Серотониновый синдром

Одновременный прием Кьюпинекса и других серотонинергических препаратов, таких как ингибиторы МАО, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) или трициклические антидепрессанты, может привести к серотониновому синдрому — потенциально опасному для жизни состоянию (см. раздел 4.5).

Если сопутствующее лечение другими серотонинергическими препаратами клинически оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно в начале лечения и при увеличении дозы. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического статуса, вегетативную нестабильность, нервно-мышечные нарушения и/или желудочно-кишечные симптомы.

При подозрении на серотониновый синдром следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращения терапии в зависимости от тяжести симптомов.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

В клинических исследованиях кветиапина сообщалось о случаях развития тяжелой нейтропии (количество нейтрофильных гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$). В большинстве случаев тяжелая нейтропения развивалась в течение нескольких месяцев после начала лечения кветиапином и не была дозозависимой. В течение пострегистрационного применения было выявлено несколько смертельных случаев. Возможными факторами риска являются: существующее пониженное количество лейкоцитов и вызванная лекарственными препаратами нейтропения в анамнезе. Тем не менее, в некоторых случаях тяжелая нейтропения развивалась у пациентов без ранее существовавших факторов риска. Кветиапин следует отменить при количестве нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$. Пациентов следует наблюдать по поводу развития признаков и симптомов инфекций и контролировать количество нейтрофилов крови (до достижения $1,5 \times 10^9/\text{л}$) (см. раздел 5.1).

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

Пациентов необходимо проинструктировать о том, что при появлении симптомов агранулоцитоза или инфекции (например, лихорадка, слабость, летаргия или боль в горле) необходимо незамедлительно обратиться к врачу. У таких пациентов необходимо незамедлительно провести определение количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, особенно при отсутствии предрасполагающих факторов.

Антихолинергические (мускариновые) эффекты

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, имеет умеренное и сильное сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. Это способствует возникновению нежелательных лекарственных реакций (НЛР), отражающих антихолинергические эффекты, при одновременном применении кветиапина в рекомендуемых дозах с другими лекарственными средствами, обладающими антихолинергическим действием, а также в условиях передозировки.

Кветиапин следует использовать с осторожностью у пациентов, принимающих препараты, которые имеют антихолинергический (мускариновый) эффект.

Кветиапин следует использовать с осторожностью у пациентов с текущей диагностированной или имеющейся в анамнезе задержкой мочи, клинически значимой гипертрофией предстательной железы, непроходимостью кишечника или связанных состояний, повышенного внутриглазного давления или узкоугольной глаукомы (см. разделы 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Взаимодействия

См. также раздел 4.5.

Применение кветиапина одновременно с сильным индуктором печеночных ферментов, такими как карбамазепин или фенитоин, значительно снижает концентрацию кветиапина в плазме крови, что может повлиять на эффективность лечения этим лекарственным средством. У пациентов, получающих индукторы печеночных ферментов, начало использования кветиапина возможно только в том случае, когда врач сочтет, что полезные эффекты кветиапина перевешивают риск отмены индуктора печеночных ферментов. Важно, чтобы любое изменение дозировки индуктора было постепенным, и при необходимости его следует заменять неиндуцирующим лекарственным средством, например, вальпроатом натрия.

Масса тела

У пациентов, получавших кветиапин, отмечалось увеличение веса, которое следует контролировать и корректировать в соответствии с клинически обоснованными рекомендациями по применению антипсихотических препаратов (см. разделы 4.8 и 5.1).

Гипергликемия

В редких случаях во время применения кветиапина наблюдалась гипергликемия и/или обострение ранее существовавшего диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом, комой, а в некоторых случаях со смертельным исходом (см. раздел 4.8). В некоторых случаях наблюдалось увеличение массы тела, что могло служить предрасполагающим фактором. Рекомендуются надлежащее клиническое наблюдение таких пациентов в соответствии с руководствами по применению антипсихотических препаратов. Пациентов, получающих любые антипсихотические лекарственные средства, в том числе и кветиапин, следует наблюдать по поводу развития признаков и симптомов гипергликемии (полидипсия, полиурия, полифагия, слабость), а у пациентов с сахарным диабетом или относящихся к группе риска диабета, следует регулярно проверять по поводу ухудшения контроля уровня глюкозы в крови.

Липиды

В клинических исследованиях с кветиапином наблюдалось повышение уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, а также понижение ЛПВП (см. раздел 4.8). Следует применять соответствующие меры для лечения изменений липидного профиля.

Удлинение интервала QT

В клинических исследованиях и при применении в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, кветиапин не ассоциировался со стойким увеличением абсолютной продолжительности интервала QT. В пострегистрационном периоде было отмечено удлинение интервала QT при применении кветиапина в терапевтических дозах (см. раздел 4.8) и при передозировке (см. разделы 4.9). Как и в случае с другими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина одновременно с лекарственными средствами, известными как увеличивающие интервал QT, или с сопутствующими нейролептиками, особенно у пожилых пациентов, пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией или гипомagneмией (см. раздел 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения были отмечены случаи развития кардиомиопатии и миокардита (см. раздел 4.8).

У пациентов с подозрением на кардиомиопатию или миокардит следует рассмотреть возможность отмены кветиапина.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении кветиапина очень редко сообщалось о развитии тяжёлых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), мультиформную эритему (МЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут представлять угрозу для жизни или приводить к летальному исходу.

Тяжелые кожные нежелательные реакции обычно проявляются в виде комбинаций следующих симптомов: обширная кожная сыпь или эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и потенциальная эозинофилия. Большинство этих реакций возникало в течение 4 недель после начала терапии кветиапином, некоторые признаки DRESS-синдрома 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 возможность назначения альтернативной терапии.

Реакции внезапной отмены

После резкого прекращения приема кветиапина наблюдались острые симптомы отмены, такие как бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Поэтому в случае необходимости прекращения приема лекарственного препарата рекомендуется постепенное (по крайней мере в течение 1-2 недель) снижение дозы (см. разделы 4.8).

Пожилые пациенты с психозом, связанным с деменцией

Кветиапин не одобрен для лечения психозов, связанных с деменцией.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях наблюдалось примерно трёхкратное повышение риска цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов с деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотиков. Механизм этого повышенного риска неизвестен. Повышенный риск нельзя исключить и для других антипсихотиков или других групп пациентов. Кветиапин следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска инсульта.

В метаанализе атипичных антипсихотиков было отмечено, что у пожилых пациентов с психозами, связанными с деменцией, риск смерти повышен по сравнению с плацебо. В двух 10-недельных плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина у той же группы пациентов (n=710); средний возраст: 83 года; диапазон: 56–99 лет) частота смертности у пациентов, получавших кветиапин, составила 5,5% против 3,2% в группе плацебо. Пациенты в этих испытаниях умерли по разным причинам, которые соответствовали ожиданиям для этой группы населения.

Пожилые пациенты с болезнью Паркинсона (БП) и паркинсонизмом

Ретроспективное популяционное исследование кветиапина для лечения пациентов с большим депрессивным расстройством выявило повышенный риск смерти на фоне лечения кветиапином у пациентов старше 65 лет. Эта взаимосвязь не прослеживалась, когда из исследования были исключены пациенты с БП. Следует проявлять осторожность при назначении кветиапина пожилым пациентам с БП.

Дисфагия

При применении кветиапина наблюдались дисфагия (см. раздел 4.8) и аспирация. Несмотря на то, что причинная связь с развитием аспирационной пневмонии не установлена, при применении кветиапина следует соблюдать осторожность у пациентов, относящихся к группе риска развития аспирационной пневмонии.

Запор и кишечная непроходимость

Запор является фактором риска возникновения кишечной непроходимости. Зафиксированы такие побочные эффекты кветиапина, как запор и кишечная непроходимость (см. раздел 4.8), включая смертельные случаи у пациентов с высоким риском кишечной непроходимости, обусловленные сопутствующей терапией другими препаратами и/или невозможностью сообщить о симптомах запора. Пациенты с кишечной непроходимостью/илеусом должны находиться под пристальным наблюдением и получать медицинскую помощь.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ)

Случаи ВТЭ наблюдались при применении антипсихотических лекарственных препаратов. В связи с тем, что пациенты, получающие антипсихотики, часто имеют приобретенные факторы риска ВТЭ, их следует выявлять до и во время лечения кветиапином и принимать профилактические меры.

Панкреатит

26065-2023

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Панкреатит наблюдался как в клинических исследованиях, так и в течение постмаркетингового периода. Несмотря на то, что в постмаркетинговом периоде не во всех случаях были выявлены факторы риска, у многих пациентов имелись факторы, на фоне которых может развиваться панкреатит: повышение уровня триглицеридов (см. раздел 4.4), желчные камни и употребление алкоголя.

Дополнительная информация

Данные о применении кветиапина в комбинации с дивалпроексом или литием при острых маниакальных эпизодах средней и тяжелой степени ограничены; однако комбинированная терапия хорошо переносилась (см. разделы 4.8 и 5.1). Данные показали аддитивный эффект на 3-й неделе.

Неправильное использование и злоупотребление

Сообщалось о случаях злоупотребления и неправильного применения кветиапина. Необходимо соблюдать осторожность при назначении Кьюпинекса лицам с алкогольной и наркотической зависимостью или случаями злоупотребления лекарственными препаратами.

Лекарственный препарат содержит лактозу

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

Лекарственный препарат содержит натрий

Кьюпинекс содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Учитывая основное действие кветиапина на центральную нервную систему, следует с осторожностью применять Кьюпинекс в сочетании с другими лекарственными средствами, воздействующими на центральную нервную систему, а также при употреблении алкоголя.

Кветиапин следует с осторожностью применять в комбинации с серотонинергическими лекарственными средствами, такими как ингибиторы МАО, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) или трициклические антидепрессанты, поскольку повышается риск развития серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния (см. раздел 4.4).

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, совместно получающих другие препараты, имеющие антихолинергическое (мускаринергическое) действие (см. раздел 4.4).

Изофермент цитохрома P450 (CYP) 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома P450. В исследовании взаимодействия с участием здоровых добровольцев одновременный прием кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоназолом, ингибитором CYP3A4, приводил к 5–8-кратному увеличению AUC кветиапина. В связи с этим одновременное применение кветиапина с ингибиторами CYP3A4 противопоказано. Также не рекомендуется принимать кветиапин с грейпфрутовым соком.

В исследовании с многократным приемом кветиапина у пациентов направленном на оценку фармакокинетики кветиапина, принимаемого до и во время лечения карбамазепином (известным индуктором печеночных ферментов), одновременный прием карбамазепина значительно увеличивал клиренс кветиапина. Данное увеличение клиренса снижало системное воздействие кветиапина (измеренное по AUC) в среднем до 13% от воздействия кветиапином при монотерапии; хотя у некоторых пациентов наблюдался более сильный эффект. Вследствие этого взаимодействия могут наблюдаться более низкие концентрации в плазме, что может повлиять на эффективность терапии кветиапином.

Совместное назначение кветиапина с фенитоином – другим индуктором микросомальной системы печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450%) повышением клиренса кветиапина. Назначение кветиапина пациентам, получающим индукторы печеночных ферментов, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой индуктора печеночных ферментов. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты, например, препаратами вальпроевой кислоты (см. раздел 4.4). Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном назначении антидепрессанта имипрамина (ингибитор CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор CYP3A4 и CYP2D6).

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

Фармакокинетика кветиапина не изменяется при одновременном применении циметидина.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном назначении кветиапина.

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).

Фармакокинетика вальпроата натрия и кветиапина не изменилась в клинически значимой степени при их одновременном применении. Ретроспективное клиническое исследование детей и подростков, получавших вальпроат, кветиапин или оба препарата, выявило более высокую частоту лейкопении и нейтропении в группе комбинированной терапии по сравнению с группами монотерапии.

Специальных исследований взаимодействия часто используемых сердечно-сосудистых препаратов с кветиапином не проводилось.

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

Сообщалось о ложноположительных результатах анализа ИФА на метадон и трициклические антидепрессанты у пациентов, принимавших кветиапин. По этой причине лабораторные тесты необходимо подтверждать подходящими хроматографическими методами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

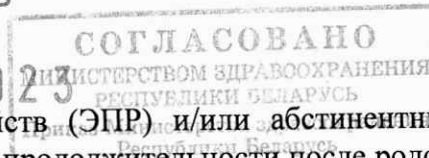
Беременность

Первый триместр

Опубликованные исследования применения кветиапина у беременных женщин (результаты для 300 -1000 случаев беременности), включая отдельные сообщения и общие наблюдения, не подтверждают увеличения риска пороков развития, связанных с применением препарата. Тем не менее, на основании имеющихся данных не может быть сделан однозначный вывод о применении препарата в период беременности. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Таким образом, кветиапин можно применять во время беременности в случаях, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Третий триместр

Новорожденные, матери которых во время третьего триместра беременности применяли антипсихотические средства (включая кветиапин) подвержены риску возникновения



побочных реакций, включая экстрапирамидные расстройства (ЭПР) и/или абстинентные симптомы, которые могут различаться по степени тяжести и продолжительности после родов. Имеются сообщения о возбуждении, гипертонии, гипотонии, треморе, сонливости, респираторном расстройстве или расстройстве пищевого поведения. В связи с этим, такие новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

Лактация

На основании крайне ограниченных данных из опубликованных отчетов о выделении кветиапина в грудное молоко, экскреция кветиапина в терапевтических дозах представляется противоречивой. В связи с отсутствием надежных данных решение о прекращении грудного вскармливания или терапии Кьюпинексом необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Влияние кветиапина на фертильность у человека не было изучено. У крыс прием кветиапина вызывал повышение уровня пролактина, однако данный опыт не относится к людям (см. раздел 5.3).

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

Вследствие воздействия на центральную нервную систему кветиапин может оказывать влияние на деятельность, требующую концентрации внимания. Поэтому на первых этапах лечения, в течение индивидуально определяемого периода времени, пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами и работы с опасными механизмами. В дальнейшем степень ограничений следует устанавливать для каждого пациента индивидуально.

4.8. Нежелательные реакции

Самыми частыми нежелательными реакциями кветиапина (>10%) являются сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, симптомы отмены, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение уровня общего холестерина (прежде всего ЛПНП) в крови, понижение уровня ЛПВП в крови, увеличение массы тела, понижение уровня гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приводятся нежелательные реакции, которые возникали во время лечения кветиапином. Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой развития и классом систем органов. Частота нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); очень редко ($<1/10\,000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции, возникающие на фоне применения лекарственного препарата

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень частые	Снижение уровня гемоглобина ²²
Частые	Лейкопения ^{1,28} , уменьшение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов ²⁷

Нечастые	Тромбоцитопения, анемия, снижение числа тромбоцитов ¹³ , нейтропения ¹
Редкие	Агранулоцитоз ²⁶
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Гиперчувствительность (включая аллергические кожные реакции)
Очень редко	Анафилактическая реакция ⁵
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Часто	Гиперпролактинемия ¹⁵ , снижение общего Т ₄ ²⁴ , снижение свободного Т ₄ ²⁴ , снижение общего Т ₃ ²⁴ , повышение ТТГ ²⁴
Нечасто	Снижение свободного Т ₃ ²⁴ , гипотиреоз ²¹
Очень редко	Неадекватная секреция антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Повышение уровней триглицеридов в сыворотке крови ^{10,30} , повышение уровня общего холестерина (преимущественно ЛПНП-холестерина) ^{11,30} , снижение ЛПВП-холестерина ^{17,30} , прибавка веса ^{8,30}
Часто	Повышенный аппетит, повышение уровня глюкозы в крови до гипергликемических значений ^{6,30}
Нечасто	Гипонатриемия ¹⁹ , сахарный диабет ^{1,5} , ухудшение течения существующего сахарного диабета
Редко	Метаболический синдром ²⁹
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Необычные сновидения и кошмары, суицидальные мысли и суицидальное поведение ²⁰
Редко	Сомнамбулизм и связанные с ним реакции, такие как разговоры во сне и нарушение питания, связанное со сном
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головокружение ^{4,16} , сонливость ^{2,16} , головная боль, экстрапирамидные симптомы ^{1,21}
Часто	Дизартрия
Нечасто	Судороги ¹ , синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия ^{1,5} , обморок ^{4,16} , состояние спутанности сознания
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Нечеткость зрительного восприятия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия ⁴ , ощущение сердцебиения ²³
Нечасто	Удлинение интервала QT ^{1,12,18} , брадикардия ³²

Частота неизвестна	Кардиомиопатия и миокардит
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Ортостатическая гипотензия ^{4,16}
Редко	Венозная тромбоземболия ¹
Частота неизвестна	Инсульт ³³
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка ²³
Нечасто	Ринит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Сухость во рту
Часто	Запор, диспепсия, рвота ²⁵
Нечасто	Дисфагия
Редко	Панкреатит ¹ , кишечная непроходимость/илеус
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение аланинтрансаминазы в сыворотке (АЛТ) ³ , повышение уровней гамма-ГТ ³
Нечасто	Повышение уровня аспартаттрансаминазы (АСТ) ³
Редко	Желтуха ⁵ , гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко	Ангioneвротический отек ⁵ , синдром Стивенса-Джонсона (ССД) ⁵
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), кожный васкулит
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень редко	Рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Задержка мочи
<i>Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния</i>	
Частота неизвестна	Синдром отмены у новорожденного ³¹
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Нарушение сексуальной функции
Редко	Приапизм, галакторея, нагрубание молочных желез, нарушение менструальной функции
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Симптомы отмены ^{1,9}

26065-2023



Часто	Легкая астенія, периферический отек, раздражительность, гипертермия
Редко	Нейролептический злокачественный синдром ¹ , гипотермия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Редко	Повышение креатининфосфокиназы в крови ¹⁴

¹ См. раздел 4.4.

² Сонливость может возникать обычно в течение первых недель лечения и, как правило, исчезает при последующем применении кветиапина.

³ Бессимптомные подъемы (сдвиг от нормальных значений до показателей, превышающих верхнюю границу нормы более, чем в 3 раза в любое время) сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) или гамма-ГТ наблюдались у некоторых пациентов, получавших кветиапин. Эти подъемы обычно исчезали при продолжении терапии кветиапином.

⁴ Как и применении других антипсихотических препаратов с α_1 -адреноблокирующей активностью, кветиапин часто вызывает ортостатическую гипотензию, сопровождающуюся головокружением, тахикардией и, у некоторых пациентов, обмороком, особенно в начальный период титрования дозы. (см. раздел 4.4).

⁵ Расчет частоты этих нежелательных реакций проводился только на основе пострегистрационных данных.

⁶ Глюкоза крови натощак ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или глюкоза крови не натощак ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л), по крайней мере, при одном измерении.

⁷ Повышение частоты дисфагии при применении кветиапина в сравнении с плацебо наблюдалось в клинических исследованиях при биполярной депрессии.

⁸ На основании увеличения массы тела $>7\%$ от исходного значения. Происходит преимущественно в первые недели лечения.

⁹ Следующие симптомы отмены наблюдались чаще всего в острых плацебо-контролируемых клинических исследованиях, исследованиях монотерапии, которые оценивали симптомы отмены: бессонница, тошнота, головная боль, рвота, головокружение и раздражительность. Частота этих реакций значительно снизилась через 1 неделю после отмены.

¹⁰ Концентрация триглицеридов ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) (пациенты в возрасте ≥ 18 лет) или ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) (пациенты в возрасте <18 лет), по крайней мере, при одном измерении.

¹¹ Концентрация холестерина ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) (пациенты в возрасте ≥ 18 лет) или ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) (пациенты в возрасте <18 лет), по крайней мере, при одном измерении. Увеличение ЛПНП-холестерина ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) наблюдалось очень часто. Среднее изменение среди пациентов, которые имели такое повышение, составило 41,7 мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).

¹² См. текст ниже.

¹³ Концентрация тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, по крайней мере, при однократном измерении.

¹⁴ На основании сообщений о нежелательных явлениях в клинических исследованиях повышение креатининфосфокиназы в крови не сопровождалось злокачественным нейролептическим синдромом.

¹⁵ Уровни пролактина (пациенты в возрасте >18 лет): >20 мкг/л ($>869,56$ пмоль/л) у лиц мужского пола; >30 мкг/л ($>1304,34$ пмоль/л) у лиц женского пола в любой момент.

¹⁶ Может привести к падениям.

¹⁷ Концентрация ЛПНП-холестерина: <40 мг/дл ($1,025$ ммоль/л) у лиц мужского пола; <50 мг/дл ($1,282$ ммоль/л) у лиц женского пола в любой момент.

¹⁸ Частота пациентов, которые имеют сдвиг интервала QTc от <450 мсек до ≥ 450 мсек с увеличением ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях применения кветиапина среднее изменение и частота пациентов, которые имели сдвиг до клинически значимого уровня, была сходной между кветиапином и плацебо.

¹⁹ Сдвиг от >132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л по крайней мере, при одном измерении.

²⁰ Случаи суицидальных идей и суицидальных поведений сообщены во время терапии кветиапином с пролонгированным высвобождением или вскоре после прекращения лечения (см. разделы 4.4 и 5.1).

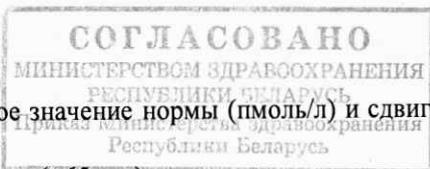
²¹ См. раздел 5.1.

²² Сниженный уровень гемоглобина ≤ 13 г/дл ($8,07$ ммоль/л) у лиц мужского пола, ≤ 12 г/дл ($7,45$ ммоль/л) у лиц женского пола, по крайней мере, при одном измерении, наблюдался у 11% пациентов, получавших кветиапин во всех исследованиях, включая открытые расширенные исследования. Для этих пациентов, среднее максимальное снижение уровня гемоглобина в любое время составило 1,50 г/дл.

²³ Эти сообщения часто наблюдались в условиях наличия тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или фонового заболевания сердца или заболевания дыхательной системы.

²⁴ На основании сдвигов от нормального исходного уровня до потенциального клинически значимого значения в любое время от исходной точки во всех исследованиях. Сдвиги в уровнях общего T₄, свободного T₄, общего

26065-2023



T_3 и свободного T_3 определены как изменение $<0,8 \times$ нижнее пороговое значение нормы (пмоль/л) и сдвиг ТТГ признается при >5 мЕД/л в любое время.

- 25 На основании повышенной частоты рвоты у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).
- 26 На основании изменения количества нейтрофилов от $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ в исходный момент до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в любое время в ходе лечения, и на основании данных по пациентам с тяжелой нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и инфекцией в ходе всех клинических исследований кветиапина (см. раздел 4.4).
- 27 На основании сдвигов от нормального исходного уровня до потенциального клинически значимого значения в любое время от исходной точки во всех исследованиях. Сдвиги в количестве эозинофилов определены как $>1 \times 10^9$ клеток/л в любое время.
- 28 На основании сдвигов от нормального исходного уровня до потенциального клинически значимого значения в любое время от исходной точки во всех исследованиях. Сдвиги в числе лейкоцитов определены как $\leq 3 \times 10^9$ клеток/л в любое время.
- 29 На основании сообщений о нежелательных явлениях в виде метаболического синдрома из всех клинических исследований по применению кветиапина.
- 30 У некоторых пациентов ухудшение более одного метаболического фактора: веса, глюкозы крови и липидов крови наблюдалось в клинических исследованиях (см. раздел 4.4).
- 31 См. раздел 4.6.
- 32 Может возникнуть в начале лечения или вскоре после начала лечения и сопровождается гипотензией и/или обморочным состоянием. Частота основана на сообщениях о нежелательных явлениях в виде брадикардии и связанных состояний во всех клинических исследованиях по применению кветиапина.
- 33 На основании данных одного ретроспективного нерандомизированного эпидемиологического исследования.

При применении нейролептиков были зарегистрированы сообщения о случаях удлинения интервала QT, желудочковой аритмии, синдрома внезапной необъяснимой смерти, остановки сердца и полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», эти нежелательные реакции присущи всему классу антипсихотических средств.

В связи с лечением кветиапином были зарегистрированы тяжелые кожные побочные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Дети

Вышеприведенные нежелательные реакции могут также встречаться у детей и подростков.

Ниже приводятся нежелательные реакции, которые возникали во время лечения кветиапином детей и подростков с большей частотой, чем у взрослых или отсутствующие у взрослых. Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой развития и классом систем органов. Частота нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); очень редко ($<1/10\,000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Таблица 2. Нежелательные реакции у детей и подростков, связанные с терапией кветиапином, которые встречаются с большей частотой, чем у взрослых, или не выявлены у взрослого населения

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Очень часто	Повышение уровня пролактина ¹
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Повышение аппетита
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Экстрапирамидные симптомы ^{3,4}
Часто	Обморок
<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

26065-2023

СОГЛАСОВАНО

Желудочно-кишечные нарушения		МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Очень часто	Рвота	Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Часто	Раздражительность ³	

¹ Уровни пролактина (пациенты до 18 лет): >20 мкг/л (>869,56 пмоль/л) у лиц мужского пола; >26 мкг/л (>1130,428 пмоль/л) у лиц женского пола в любой момент. Менее 1% пациентов имели повышение уровня пролактина >100 мкг/л.

² На основании сдвигов, превышающих клинически значимые пороговые значения (приведено из критериев Национальных институтов здравоохранения) или увеличении >20 мм рт.ст. для систолического или >10 мм рт.ст. для диастолического артериального давления в любое время в двух острых (3-6 недельных) плацебо-контролируемых исследованиях у детей и подростков.

³ Примечание: Частота соответствует наблюдаемой частоте у взрослых, но раздражительность может быть связана с различными клиническими проявлениями у детей и подростков, по сравнению со взрослыми.

⁴ См. раздел 5.1.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

факс: +375 (17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

В общем, обнаруженные признаки и симптомы были следствием усиления известных фармакологических эффектов кветиапина, т.е., сонливости, седативного эффекта, тахикардии, гипотензии и антихолинергических эффектов.

Передозировка кветиапина может вызывать удлинение интервала QT, судороги, эпилептический статус, рабдомиолиз, угнетение дыхания, задержку мочи, спутанность сознания, делирий и/или возбуждение, кома и смерть. У пациентов с имеющимися тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями риск развития эффектов передозировки может повышаться (см. раздел 4.4).

Лечение

Специфический антидот кветиапина отсутствует. При тяжелой интоксикации следует всегда учитывать возможность одновременного приема пациентом нескольких лекарственных препаратов. В этих случаях рекомендуется интенсивная терапия, в том числе обеспечение проходимости дыхательных путей пациента, обеспечение достаточной оксигенации и вентилиации, а также мониторинг и поддержка сердечно-сосудистой системы.

В литературе имеются данные, что пациентам с делирием и возбуждением, а также явным антихолинергическим синдромом можно назначать физостигмин в дозе 1-2 мг при постоянном контроле ЭКГ. Однако этот способ не рекомендуется в качестве стандартной терапии из-за потенциального отрицательного эффекта физостигмина на сердечную проводимость. Физостигмин можно использовать в случаях отсутствия на ЭКГ каких-либо отклонений от нормы. Не используйте физостигмин при нарушении сердечного ритма, блокады или расширении комплекса QRS.

26065-2023

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Возможности предотвращения всасывания при передозировке не изучались, все же при тяжелых интоксикациях можно провести промывание желудка и назначить активированный уголь. Промывание желудка, по возможности, следует провести в течение часа после приема лекарственного препарата.

В случае передозировки кветиапина рефрактерную гипотензию следует лечить соответствующими мерами, такими как внутривенное введение жидкостей и/или симпатомиметиков. Следует избегать применения адреналина и дофамина, поскольку бета-стимуляция может усугубить гипотензию на фоне альфа-блокады, вызванной кветиапином. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до выздоровления пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антипсихотические средства, диазепины, оксазепины и тиазепины и оксепины.

Код АТХ: N05AH04.

Механизм действия

Кветиапин является атипичным антипсихотическим лекарственным средством. Кветиапин, также, как и его активный метаболит норкветиапин взаимодействуют с рядом рецепторов нейротрансмиттеров головного мозга.

Кветиапин и норкветиапин обладают сродством к серотониновым (5-HT₂) и допаминовым (D₁ и D₂) рецепторам головного мозга.

Антипсихотические и редкие экстрапирамидные побочные эффекты (ЭПЭ) кветиапина, по сравнению с типичными антипсихотическими препаратами, предположительно связаны с комбинацией антагонистического действия на рецепторы с более выраженным сродством к 5-HT₂-рецепторам, чем к D₂-рецепторам. Кветиапин и норкветиапин не обладают сродством к бензодиазепиновым рецепторам, но обладают высоким сродством к гистаминовым и α₁-адренорецепторам, умеренным сродством к α₂-адренорецепторам и сродством от умеренной до выраженной степени к некоторым мускариновым рецепторам. Угнетение транспортера норэпинефрина (NET) и частичное агонистическое действие норкветиапина на 5-HT_{1A} также может определять терапевтическую эффективность кветиапина в качестве антидепрессанта.

Фармакодинамические эффекты

Активность кветиапина показана в тестах на антипсихотическое действие (например, в тесте условного избегания). Как в функциональных, так и в электрофизиологических исследованиях было установлено, что кветиапин блокирует эффект агонистов дофамина, повышает концентрацию продуктов метаболизма дофамина, что является нейрохимическим индексом блокады рецепторов D₂.

Исследования на животных, предпринятые для выявления возможных экстрапирамидных симптомов, выявили атипичный профиль по сравнению с типичными антипсихотическими лекарственными препаратами. Даже при длительном применении отсутствовало повышение чувствительности допаминовых рецепторов D₂. Очень слабую каталепсию отмечали при действии кветиапина при дозах, эффективно блокирующих дофаминовые D₂-рецепторы. Кветиапин избирательно действует на мезолимбическую систему. Об этом свидетельствует свойство кветиапина избирательно снижать частоту разрядов мезолимбических нейронов A10, по сравнению с нигростриатными нейронами A9 (участвующими в моторной функции).

Кветиапин обладал минимальной способностью вызывать дистонию у обезьян (*Cebus*), сенсibilизированных нейролептиками.

Клиническая эффективность и безопасность

Шизофрения

Три плацебо-контролируемых исследования 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 психозов в слепых исследованиях не исследовалась. В открытых клинических исследованиях у больных психозом продолжение начатого лечения кветиапином эффективно поддерживало улучшение клинического состояния у больных, которые исходно 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 дивалпроексом, не было различий между кветиапином и в группе плацебо по частоте возникновения экстрапирамидных симптомов или сопутствующего применения антихолинергических средств.

В двух клинических исследованиях монотерапии при лечении маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени кветиапин продемонстрировал превосходящую 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 дивалпроексом 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.

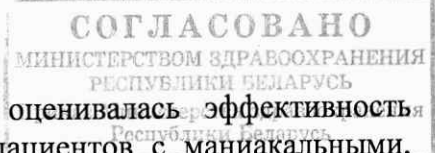
Средняя доза кветиапина на последней неделе составляла 600 мг, и примерно у 85% пациентов, реагировавших на лечение, интервал между дозами составлял 400-800 мг/сутки.

В 4 8-недельных клинических исследованиях пациентов с депрессией средней и тяжелой степени, сопровождающей биполярные расстройства типа I и II, 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. Между группами, получавшими препарат в дозах 300 мг или 600 мг, различий в эффективности лечения не наблюдалось.

В последующей фазе обоих исследований было установлено, что долгосрочное лечение депрессии, но не мании, пациентов, реагировавших на исходное лечение кветиапином в дозах 300 мг или 600 мг, было эффективным, по сравнению с плацебо.

В одном долгосрочном исследовании (до 2 лет лечения кветиапином, период средней экспозиции – 191 день) по профилактике 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 типа I. В группе, получавшей кветиапин, изменение настроения отмечалось в 91 случае (22,5%), по сравнению с 208 случаями (51,5%) группы плацебо и 95 случаями (26,1%) в группе, получавшей литий. У больных, реагировавших на исходное лечение кветиапином, сравнение эффективности либо продолжения терапии, либо перехода на литий, показало, что переход на препараты лития не удлинял времени до наступления нового рецидива изменений настроения.

26065-2023



В 2 исследованиях профилактики рецидивов, в которых 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. Риск развития рецидива уменьшался на 70%. Кветиапин назначался два раза в день в интервале между дозами от 400 мг до 800 мг в комбинации с литием или вальпроатом.

В одном 6-недельном рандомизированном исследовании комбинации кветиапина с литием в сравнении с плацебо и кветиапином у взрослых пациентов с острой манией улучшение состояния по шкале мании Янга (YMRS) составило 2,8 баллов в обеих группах, а различие в проценте пациентов, реагирующих на лечение (определяемое как 50%-е улучшение состояния, по сравнению с исходным по шкале YMRS) составило 11% (79% в группе, получавшей литий и 68% в группе, не получавшей литий).

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 (PET), где было установлено, что при применении кветиапина занятость рецепторов 5-HT₂- 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, совокупная частота экстрапирамидных симптомов 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 высокая частота развития экстрапирамидных симптомов на фоне кветиапина, по сравнению с плацебо, в краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях наблюдалась у пациентов с большим депрессивным расстройством и биполярной депрессией. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях депрессии при биполярных расстройствах совокупная частота экстрапирамидных симптомов составляла 8,9% для кветиапина и 3,8% для плацебо. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях большого депрессивного расстройства совокупная частота экстрапирамидных симптомов составляла 5,4% для кветиапина с пролонгированным высвобождением и 3,2% для плацебо. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях эффекта монотерапии у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством, совокупная частота экстрапирамидных симптомов составляла 9,0% для кветиапина с пролонгированным высвобождением и 2,3% для плацебо. Как при биполярной депрессии, так и при больших депрессивных эпизодах, частота индивидуальных нежелательных реакций (акатизия, экстрапирамидальные 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, получавших 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 более 7% у больных, получавших кветиапин, наблюдалось у 5,3% (для дозы 50 мг/сутки) и 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 комбинации лития с кветиапином с пролонгированным высвобождением в сравнении с кветиапином с пролонгированным

26065-2023

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

высвобождением и плацебо у взрослых пациентов с острой манией было показано, что при комбинации кветиапина с пролонгированным высвобождением с литием наблюдалось больше нежелательных реакций, чем при его применении с плацебо (63% и 48%). Оценка безопасности лечения выявила более высокую, частоту, развития экстрапирамидных симптомов (16,8% при комбинации кветиапина с пролонгированным высвобождением 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 с пролонгированным высвобождением и плацебо. Аналогичным образом, сонливость чаще наблюдалась в группе, получавшей комбинированное лечение (12,7% и 5,5%). К концу лечения у большего количества пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдалось увеличение массы тела, по сравнению с пациентами, получавшими кветиапин с пролонгированным высвобождением и плацебо ($\geq 7\%$ и $4,7\%$).

Более длительные. клинические исследования по профилактике рецидивов имели открытый период, продолжительностью от 4 до 36 недель, во время которого пациенты получали кветиапин. После отмены кветиапина больные были рандомизированы в группы плацебо и кветиапина. У пациентов, рандомизированных в группу кветиапина, среднее увеличение массы тела в открытом периоде исследования составляло 2,56 кг, а к 48 неделе периода рандомизации среднее увеличение массы тела составляло 3,22 кг, по сравнению с открытым периодом. У пациентов, рандомизированных в группу плацебо, среднее увеличение массы тела в открытом периоде исследования составляло 2,39 кг, а к 48 неделе периода рандомизации среднее увеличение массы тела составляло 0,89 кг, по сравнению с открытым периодом.

В плацебо-контролируемых исследованиях пожилых пациентов с психозами, обусловленными деменцией, частота цереброваскулярных побочных происшествий /100 пациенто-лет у пациентов, получавших кветиапин, не превышала таковую, наблюдавшуюся в группе плацебо.

Во всех краткосрочных клинических исследованиях с монотерапией у пациентов, с количеством нейтрофилов в исходном состоянии $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, частота по крайней мере однократного эпизода понижения количества нейтрофилов до $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ составляла 1,9% у больных, получавших кветиапин, по сравнению с 1,5% в группе плацебо. Частота понижения количества нейтрофилов до интервала $>0,5 - <1,0 \times 10^9/\text{л}$ была сходной (0,2%) в группах кветиапина и плацебо. Во всех клинических исследованиях (плацебо-контролируемых, открытых и исследований с действующим препаратом сравнения) 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 $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ составила 2,9%, а частота снижения количества нейтрофилов до уровня $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ составила 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 Т3, Т4 и ТТГ наблюдалась редко, и наблюдаемые изменения уровня гормонов щитовидной железы не были связаны клинически с симптоматическим гипотиреозом.

Снижение уровней общего и свободного Т4 было наиболее выраженным в течение первых шести недель лечения кветиапином, без дальнейшего снижения в течение длительного лечения. Примерно в 2/3 случаев отмена кветиапина сопровождалась восстановлением уровня общего и свободного Т4, независимо от продолжительности лечения.

Катаракта/ помутнение хрусталика

В клиническом исследовании по оценке катарактогенного потенциала кветиапина (200-800 мг/день), по сравнению с рисперидоном (2-8 мг/день) у пациентов, принимавших данное лекарственное средство в течение не менее 21 месяца с психозом или психотическими расстройствами, процент пациентов с помутнением хрусталика в группе, получавшей

26065-2023



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 пациента 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 пациенты 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 наименьших квадратов 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 $\geq 50\%$) составила 64% для кветиапина 400 мг / день, 58% для 600 мг / день и 37% в группе плацебо.

В клиническом исследовании шизофрении разница в среднем значении наименьших квадратов 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 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 $\geq 30\%$ -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, приведенных выше, частота экстрапирамидных симптомов 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 $\geq 7\%$ 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% и 0% в исследовании депрессии при биполярных расстройствах. В продленном исследовании в фазе дальнейшего наблюдения за пациентами с биполярной депрессией сообщалось о двух дополнительных случаях суицида двух пациентов, один из которых получал кветиапин.

Долгосрочная безопасность

Краткосрочные клинические испытания (380 пациентов) были продолжены открытыми исследованиями длительностью 26 недель с переменными дозами кветиапина от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки, в результате которых были получены дополнительные данные по безопасности. У детей и подростков наблюдалось повышение артериального давления. Повышенный аппетит, экстрапирамидные симптомы и повышение уровня

26065-2023



пролактина в сыворотке чаще отмечались у детей и подростков, чем у взрослых (см. разделы 4.4 и 4.8).

При корригировании к нормальному росту в течение длительного времени, увеличение массы тела, по крайней мере, в 0,5 от стандартного отклонения индекса массы тела (BMI), по сравнению с исходным состоянием, рассматривалось как клинически значимое изменение. У 18,3% пациентов, получавших кветиапин в течение 26 недель, изменения массы тела соответствовали данному критерию.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кветиапин хорошо всасывается и интенсивно метаболизируется при пероральном приеме. Прием пищи не оказывает значительного влияния на биодоступность кветиапина. Максимальные молярные концентрации активного метаболита норкветиапина в равновесном состоянии составляют 35% от наблюдаемых концентрация для кветиапина. Фармакокинетика кветиапина и норкветиапина носит линейный характер в терапевтическом диапазоне доз.

Распределение

Кветиапин примерно на 83% связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Кветиапин активно метаболизируется печенью; после введения, меченного радиоактивным изотопом, кветиапина на долю исходного препарата приходилось менее 5% от неизмененного связанного с препаратом материала в моче и кале. Исследования *in vitro* установили, что CYP3A4 является первичным ферментом, который отвечает за метаболизм кветиапина, опосредованный цитохромом P450. Норкветиапин образуется в первую очередь и выводится посредством CYP3A4.

Примерно 73% радиоактивности выводилось с мочой и 21% с калом.

In vitro было обнаружено, что кветиапин и ряд его метаболитов (включая норкветиапин) являются слабыми ингибиторами активности цитохрома человека P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Ингибирование CYP *in vitro* было отмечено лишь при концентрациях, которые в 5-50 раз превышали концентрации у человека при назначении препарата в дозовом диапазоне от 300 до 800 мг/день. Основываясь на результатах *in vitro*, не следует ожидать, что одновременное применение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию цитохром P450-опосредованного метаболизма других лекарственных препаратов. В исследованиях, проведенных на животных, показано, что кветиапин может индуцировать ферменты цитохрома P450. Однако, по данным исследования специфического взаимодействия у пациентов с психозом после введения кветиапина не было отмечено увеличения активности цитохрома P450.

Элиминация

Период полувыведения кветиапина и норкветиапина составляет приблизительно 7 и 12 часов соответственно. Кветиапин подвергается активному метаболизму, при этом менее 5% кветиапина и активного метаболита норкветиапина выводится в неизменном виде.

Особые группы пациентов

Пол

Кинетика кветиапина не отличается у мужчин и женщин.

Лица пожилого возраста

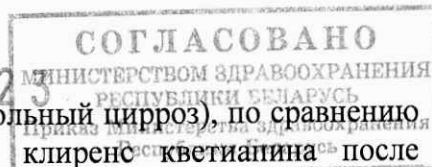
Средний клиренс кветиапина у пожилых лиц примерно на 30%-50% ниже, чем у взрослых в возрасте 18-65 лет.

Почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м²) средний клиренс кветиапина снижен примерно на 25%, однако индивидуальные значения варьируются в рамках диапазона, характерного для здоровых лиц.

Печеночная недостаточность

26065-2023



Пациенты с печеночной недостаточностью (стабильный алкогольный цирроз), по сравнению со здоровыми испытуемыми, имели на 25% сниженный клиренс кветиапина после перорального введения. Так как кветиапин метаболизируется в печени, у пациентов с нарушениями функции печени ожидается повышение уровня кветиапина в плазме. У таких пациентов может возникнуть необходимость уменьшения дозы (см. раздел 4.2).

Дети

На основании фармакокинетических данных, собранных у 9 детей в возрасте от 9 до 12 лет и у 12 подростков, которые получали кветиапин в дозе 400 мг 2 раза в сутки и находились в равновесном состоянии, было установлено, что уровни исходного вещества (кветиапина) в плазме после дозовой нормализации у детей и подростков возрасте от 10 до 17 лет в принципе были похожи на таковые, определяемые у взрослых. Однако следует отметить, что величина C_{max} была в верхней части интервала концентраций, наблюдаемых у взрослых. Величины AUC и C_{max} для активного метаболита норкветиапина были выше как у детей (от 10 до 12 лет) соответственно на 62% и 49%, так и у подростков (13-17 лет) соответственно на 28% и 14%, по сравнению со взрослыми.

5.3. Данные доклинической 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 Т3, 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 возникали в случае наличия явных материнских эффектов, таких как меньшая прибавка массы тела. Эти эффекты возникали при введении матери доз подобных или немного превышающих таковые у людей при максимальной терапевтической дозе. Актуальность этих данных 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

Вспомогательные вещества:

Состав ядра таблетки:

Лактоза моногидрат

Кальция гидрофосфат дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Повидон (K29/32)

Магния стеарат

Состав оболочки:

Для дозировки 25 мг (опадрай розовый 03B84929): гипромеллоза, титана диоксид (E 171), макрогол/ПЭГ 400, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172).

26065-2023



Для дозировки 100 мг (опадрай жёлтый 03B82923): гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол/ПЭГ 400, железа оксид желтый (Е 172).

Для дозировок 200 мг и 300 мг (опадрай белый 03B28796): гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол/ПЭГ 400.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПВДХ.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Общество с ограниченной ответственностью «Белалек» (ООО «Белалек»)

222223, Минская область, Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий камень»;

Тел.: +375 (44) 777 77 01

E-mail: info@belalek.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Общество с ограниченной ответственностью «Белалек» (ООО «Белалек»)

222223, Минская область, Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий камень»

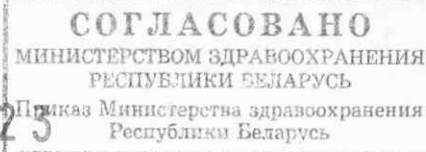
Тел.: +375 44 777-77-01

E-mail: info@belalek.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

23/06/2841 от 02.06.2023 г.

НД РБ
26065-2023



9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кьюпинекс доступна на официальном сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: www.rceth.by